Reçu 105

FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

146

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François DELACOUX DES ROSEAUX

Né le 3 février 1941 à FEURS (Loire)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

HYPERAMMONIEMIES CONSTITUTIONNELLES

Un cas de déficit d'activité en Carbamyl–Phosphate–Synthétase

Président : M. D. ALAGILLE, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François DELACOUX DES ROSEAUX

Né le 3 février 1941 à FEURS (Loire)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

HYPERAMMONIEMIES CONSTITUTIONNELLES

Un cas de déficit d'activité en Carbamyl—Phosphate—Synthétase

Président : M. D. ALAGILLE, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Marie-Noëlle

A mes Parents

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection

A ma Fille

A tous les Miens.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0022

AUX MEDECINS DE MA FAMILLE

François de la COUX DES ROSEAUX (1751-1815)
Chirurgien juré à Brigueil-le-Chantre (Vienne).

Anthoine de la COUX DES ROSEAUX (1784-1868)
Chirurgien de la Marine Impériale

Alexis de la COUX DES ROSEAUX (1792-1860)
Chirurgien de la Marine.

Louis DELACOUX DES ROSEAUX (1810-1865)
Médecin à Montmorillon (Vienne).

Pierre DELACOUX DES ROSEAUX (1882-1886)
Chirurgien de la Marine Impériale brésilienne.

Marcel de LITARDIERE (1813-1877)
Médecin à Lussac-les-Châteaux (Vienne)

Arthur de LITARDIERE (1848-1903)
Médecin à Lussac-les-Châteaux (Vienne)

Louis de LITARDIERE (1850-1900)
Médecin à Vivonne (Vienne).

A mon Oncle Jean DELACOUX des ROSEAUX
Médecin de la Marine

A mes Cousins

AUX MEDECINS DE MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur D. ALAGILLE

Qui nous fait l'honneur de présider cette thèse et d'en inspirer le sujet.

Nous le prions d'accepter l'expression de notre respectueuse admiration et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur O. ALAGILLE

Qui nous fait l'honneur de présider cette thèse et
d'en inspirer le sujet.

Nous le prions d'accepter l'expression de notre
reconnaissance admiration et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. ODIEVRE

Qui a accepté de diriger notre travail et de l'éclairer de la précision de sa science.
Nous le remercions tout particulièrement et lui témoignons de notre profonde reconnaissance.

A Messieurs le Docteur C. MERCIE
le Docteur M. ARTHAUD

Médecins à l'Hôpital de Fontainebleau
Nous les remercions de leur enseignement et de leurs conseils pour lesquels nous leur conservons une particulière gratitude

A Madame le Docteur E. AZIZA

Assistante à l'Hôpital de Fontainebleau
Dont l'amicale sollicitude est pour nous inoubliable

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

P L A N

- INTRODUCTION.

Chapitre 1 - Une Observation Clinique d'Hyperammoniémie Constitutionnelle.

- Exposé de l'observation
- Discussion.

Chapitre 2 - Physiopathologie des Hyperammoniémies

- Métabolisme de l'ammoniaque dans l'organisme
- Causes des hyperammoniémies constitutionnelles.

Chapitre 3 - Hyperammoniémies par Déficit d'Activité du Carbamyl-Phosphate-Synthétase.

- Notre observation approche diagnostique
- Les observations similaires de la Littérature.

Chapitre 4 - Essai d'individualisation d'un Syndrome d'Hyperammoniémie Constitutionnelle.

Chapitre 5 - Considérations Thérapeutiques.

- Résumé et CONCLUSIONS.

- Bibliographie.

INTRODUCTION

Les processus de détoxication de l'ammoniaque sont connus depuis longtemps. Déjà suspectés par PAVLOV à la fin du siècle dernier, leur connaissance a bénéficié des travaux de nombreux auteurs. Parmi eux, KREBS et HENSELEIT apportèrent le schéma de l'uréogénèse, qui garde toute son actualité.

Il a fallu que soient décrites des méthodes satisfaisantes de dosage de l'ammoniaque, pour que soient individualisées les hyperammoniémies survenant lors des comas hépatiques sévères et de shunts porto-cave.

Depuis que les techniques de laboratoire se sont enrichies des méthodes chromatographiques pour séparer les acides aminés, et plus récemment encore de méthodes précises de dosage d'activités enzymatiques, il est devenu possible d'imputer certaines hyperammoniémies constitutionnelles à un défaut d'une activité enzymatique intervenant, en particulier, à tel ou tel niveau du cycle de l'urée.

C'est à la description d'un de ces exemples qu'est consacré ce travail. La découverte d'une hyperammoniémie chez un nourrisson présentant un tableau fait de troubles digestifs de troubles neurologiques et d'un' hépatomégalie, nous a conduit à en suspecter la nature constitutionnelle, et à la comparer avec des observations identiques de la littérature.

A cette occasion, il nous a paru utile d'essayer d'individualiser un syndrome d'hyperammoniémie constitutionnelle, et d'en dégager quelques considérations thérapeutiques.

CHAPITRE I

UNE OBSERVATION D'HYPERAMMONIEMIE CONSTITUTIONNELLE

I - L'enfant GUE ... Christophe, âgé de 3 mois, est hospitalisé le 28 mai 1971 dans le Service du Professeur ALAGILLE, adressé par le Service de Pédiatrie de l'Hôpital de Fontainebleau, pour bilan d'une maladie métabolique probable.

Ce petit malade est né le 3 mars 1971, premier enfant, de père français et de mère espagnole, tous deux bien portants. Après une grossesse sans problème, l'accouchement a lieu à terme, normalement.

La mère âgée de 23 ans, a deux frères bien portants. Le père, 22 ans, a quatorze frères et soeurs, tous bien portants.

A la naissance, l'enfant pèse 3300 grammes, crie immédiatement. Un ictère simple survient vers le troisième jour et disparaît en trois jours.

L'enfant est nourri au sein, pendant six semaines, puis mis à un allaitement mixte (Guigoz*) et enfin au lait sec Guigoz demi-écrémé seul. Il reçoit régulièrement du jus d'orange et de la vitamine D.

Coïncidant avec le début du sevrage, apparaissent des vomissements, fréquents, d'horaire variable, non explosifs, ainsi qu'une discrète hypotonie, notée par le Médecin traitant. En quinze jours, l'accentuation de ces signes motive l'hospitalisation à l'Hôpital de Fontainebleau, à l'âge de 8 semaines. La mère précise d'elle-même que l'enfant semble indifférent, ne sourit pas, ne suit pas des yeux.

L'examen d'entrée note un bon état trophique, l'absence de signes de déshydratation. Le poids est de 4500 grammes, la taille est de 57 centimètres, le périmètre crânien de 37 centimètres. Il existe une discrète dysmorphie avec un crâne développé en hauteur. Sur le plan neurologique, il existe une hypotonie indiscutable, et l'enfant ne suit pas des yeux, semble indifférent à l'entourage et reste somnolent. On note une pâleur cutanéo-muqueuse. Enfin le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigts, est de consistance ferme, sans splénomégalie palpable.

Une première période d'observation, sous régime de lait sec demi-écrémé, permet d'établir le bilan suivant :

1 - Les vomissements sont rares, sans rythmicité

2 - Deux épisodes de crises convulsives généralisées surviennent en quarante huit heures d'intervalle, le premier à jeun, le deuxième une heure après un biberon avec hypotonie et plafonnement du regard, sans fièvre, avec glycémie et calcémie normales. Le liquide céphalo-rachidien ne contient aucun élément cellulaire, et l'albumino-rachie est normale. L'électroencéphalogramme au décours de ces accidents, donne un tracé dans les limites de la normale. L'examen du fond de l'oeil est normal, et il n'existe pas d'anomalies cornéennes. Les radiographies du crâne sont normales. Deux ponctions sous durales, droite et gauche, sont pratiquées mais restent blanches. Sur les quelques gouttes de liquide prélevées, il existe cependant une discrète augmentation de l'albumine autour de 1 gramme pour mille.

3 - Une anémie confirmée avec 2,85 x 10^6 Erythrocytes par mm^3 : 8,6 % d'Hémoglobine, 10.800 leucocytes par mm^3 avec 31 % de Polynucléaires, 64 % de lymphocytes, 5 % de monocytes. L'absence de réticulocytes motive une ponction médullaire ; celle-ci montre une moelle osseuse pauvre, mais avec érythroblastose nette, supérieure de 50 % à la valeur normale.

Un diagnostic de galactosémie est évoqué, d'autant que l'on retrouve une protéinurie intermittente et une méliturie. En fait celle-ci reste transitoire et se révèle être du glucose à la chromatographie des sucres urinaires.

La chromatographie des Acides Aminés urinaires sous lait sec demi-écrémé Guigoz^{x} montre une élimintation très importante de Proline, Alanine et Lysine à plus de 20 fois la normale - (Tableau I). De nombreux autres Acides Aminés sont augmentés : Thréonine, Sérine, Acide Aspartique, Acide Glutanique, Tyrosine. La chromatographie des Acides Aminés sanguins, montre une hyperaminoacidémie non homogène avec des tâches d'Acide Aspartique, d'Acide Glutamique, d'Alanine et de Lysine, nettement anormales, leur concentration étant égale à 3 fois la normale - (Tableau II).

TABLEAU I

Volume urinaire (en litre)	175 ml/ 24 h			
	Micromoles par millilitre	mg %	mg par 24 h	
			malade	normales
Acide Aspartique	0,44	5,85	10	1 - 2
Thréonine	1.41	15,8	27	5 - 10
Sérine	1.41	15,8	27	5 - 15
Acide glutamique	0.75	11	19	1,5 - 3
Proline	2.24	25.7	45	2 - 4
Glycine	4.25	31.8	55	20 - 40
Alanine	2.02	18	31	-
Valine	0.20	2,1	4	2 - 4
Cystine	0.31	7,4	13	2 - 4
Méthionine	0.21	3,1	5,4	2 - 5
Isoleucine	0.06	0,8	1,4	2 - 5
Leucine	0.19	2,5	4,4	3 - 8
Tyrosine	0.35	6,3	11	4 - 8
Phénylalanine	0.10	1,6	2,8	2 - 4
Ornithine	0.07	0,9	1,6	-
Lysine	2,37	34,6	60	2 - 12
Histidine	1.05	16,3	28	8 - 15
Arginine	-	-	Traces	15 - 3
Ethanolamine	0,36	2,2	3,8	
Methyl-Histidine	-	-	Traces	
Ac β amino iso Butyric	-	-	Traces	

Chromatographie sur colonne des Acides Aminés urinaires faite le 7-5-71 (Lab. Biochimie Hop. Intercommunal, CRETEIL).

TABLEAU II

RESULTATS	Micro les/ml de Sérum		Milligrammes pour cent ml de sérum
	malade	normales	
Acide Aspartique	0.14	0.03	1,8
Thréonine	0.18	0,10	2,1
Sérine	0.32	0.18	3,4
Acide glutamique	0.73	0.25	10,7
Proline	0.26	0.15	3
Glycine	0.56	0.25	4,2
Alanine	0.96	0.30	8,5
Valine	0.26	0.20	3
Cystine	0.09	0.03	2,1
Methionine	0.05	0.02	0,7
Isoleucine	0.10	0.05	1,3
Leucine	0.20	0.10	2,6
Tyrosine	0.09	0.04	1,6
Phenylalanine	0.19	0.04	2,1
Ornithine	0.22	0.10	2,2
Lysine	0,74	0.15	10,8
Histidine	0.12	0.10	1,8
Arginine	0.04	0.06	0,7

Chromatographie sur colonne des Acides Aminés sanguins
faite le 17-5-71 (Lab. Biochimie Hôpital Intercommunal de CRETEIL)

Le débit urinaire est régulier et normal : la calciurie et la phosphaturie sont normales. L'urée sanguine est à 0,12 grammes pour mille. Une Urographie Intra-Veineuse montre que la fonction et la morphologie rénale sont normales.

Parmi les autres examens, on note :

- une hyperglycémie provoquée par voie orale normale,
- l'absence de toute perturbation hydro-électrique plasmatique et urinaire, avec un pH urinaire à 6, même pendant la période de vomissements.
- un fer sérique à 57 gammes
- une électrophorèse de l'Hémoglobine normale
- le transit gastro-duodénal est normal, de même que l'analyse chimique des selles.
- les sérologies de la Toxoplasmose et de la Rubéole sont : négatives.

Le diagnostic de galactosémie, initialement soulevé n'a pu être formellement éliminé. On s'étonne cependant, dans cette hypothèse de l'absence de tout retentissement fonctionnel hépatique, et en particulier de l'intrégité du complexe prothrombinique.

Secondairement la mise à un régime sans lactose (Lait Végébaby) n'a entraîné aucune amélioration appréciable du tableau initial.

L'association d'un retard psycho-moteur avec cécité probable, de deux épisodes convulsifs, d'une hépatomégalie et de la perturbation des Acides Aminés sanguines et urinaires, évoque cependant un trouble métabolique sévère et motive le transfert du malade dans le Service du Professeur ALAGILLE, à l'Hôpital Parrot de Bicêtre.

L'examen initial dans ce Service précise certains faits :

L'enfant est âgé de 3 mois, pèse 5100 grammes, mesure 60 centimètres. Son périmètre crânien est de 39 centimètres.

Il existe une pâleur cutanéo-muqueuse nette.

L'aspect cranio-facial est un peu particulier avec front haut, et oreilles implantées bas.

Le retard psycho-moteur est très important : l'enfant est somnolent, semble indifférent, n'a aucun contact visuel et ne fait pas attention aux objets. Il existe probablement une cécité, impression qui sera confirmée par toutes les personnes amenées à s'occuper de lui.

L'hypotonie axiale est très marquée : nuque ballante, angle poplité supérieur à 180 degrés. Les réflexes archaïques sont présents (Moro et Grasping) et les réflexes ostéo-tendineux sont vifs. Il semble exister quelques mouvements incoordonnés, spontanés mais rares. Il n'y a pas de véritable syndrome déficitaire.

L'Hépatomégalie est nettement pathologique, débordant de 5 centimètres le rebord costal. Le bord supérieur se situe à 5 centimètres au-dessus du rebord costal sur la ligne mamelonnaire verticale. Il n'y a pas de splénomégalie palpable.

Le reste de l'examen est normal, l'enfant vomit rarement. Il est laissé à un régime normal en fonction de l'âge et du poids, avec lait sec demi-écrémé sans lactose.

L'impression est celle d'une encéphalopathie grave avec hépatomégalie. Différents examens complémentaires sont de ce fait demandés.

1 - En premier lieu un dosage de l'activité de la Galactose-1-Phosphate Uridyl-Transferase des hématies. Son taux normal autorise un régime apportant du Lactose.
2 - L'épreuve à la Bromo-Sulfone-Phtaléine montre une courbe de rétention nette avec une clearance de 6 % et une rétention à la quinzième minute de 40 % et à la quarante cinquième minute de 30 %.
3 - Par contre un bilan hépatique complet est normal. (Tab. III)
4 - Un fragment biopsique hépatique à l'aiguille est étudié au microscope optique et montre : "Des cellules hépatiques peu claires, et ayant perdu leur aspect polygonal, avec une forme arrondie, sans vacuoles de steatose. Certaines cellules de Kupffer semblent hypertrophiées, le noyau prenant un aspect "réticulaire". Il n'y a pas de fibrose hépatique, pas de dépôts de fer intracellulaire, ni

rétention bilaire. L'Anatomo-pathologie conclue à la possibilité d'une maladie de surcharge mais d'un type inconnu. (Docteur M. GAUTIER).

5 - Les différents temps de l'hémostase (Tab. IV), le bilan phosphocalcique la recherche de mucopolysaccharides urinaires, le contrôle de la sérologie de la Toxoplasmose, les dosages plasmatiques de l'acide Pyruvique, et de l'Acide lactique, le liquide céphalo-rachidien, un bilan oculaire complet, et les radiographies du transit du grêle sont normaux.

6 - Une nouvelle chromatographie des Acides Aminés urinaires va être considérée comme normale. La Chromatographie des Acides Aminés sanguins ne montre qu'une légère augmentation de l'Alpha-Alanine. Un contrôle par chromatographie sur colonne des Acides Aminés sanguins et urinaires, sous régime normo-protéique apportant 6,7 grammes de protides par kilo de poids corporel, et par jour, montre une élimination urinaire normale, et une augmentation dans le sang de Lysine et d'Alpha-Alamine. (Tableau V).

7 - Un examen neurologique plus complet pratiqué dans le Service du Professeur THIEFFRY (Dr AICARDI) , évoque un syndrome pyramidal bilatéral avec un signe de Rossolimo, et une hyperreflectivité ostéo-tendineuse généralisée. Cet examen précède une Encéphalographie gazeuse fractionnée qui révèle une dilatation modérée du troisième ventricule et des ventricules latéraux, surtout des cornes frontales. La conclusion est celle d'une encéphalopathie sévère avec atrophie cérébrale.

TABLEAU III

	Malade	Témoin (Acl)
- Bilirubine		
. total	3 mg/l	< 10 mg/l
. conjuguée	0 mg/l	0 mg/l
. non conjuguée	3 mg/l	< 10 mg/l
- Phosphatases alcalines	77 Ui	(enfant ≤ 70 Ui)
- Lipides Totaux	5,40 g/l	4 à 7 g/l
- Test de Kunkel-Phenol	17 U	20 à 40 U
- Cholesterol total	1,85 g/l	1,50 à 2,50 g/l
- Protides Totaux	65,00 g/l	60 à 80 g/l
- Albumines (antoanalysaur) ..	43,00 g/l	
- Globulines	22,00 g/l	
- Rapport A/G	1,95	1,2 à 1,9
- REACTIONS INFLAMMATOIRES		
- Test de Mac Lagan	3 u	< 10 u
- Test de Hanger	0	0
- Test de Kunkel-Zinc	5 u	< 25 u
TRANSAMINASES (glutamopyruvique)..	17 milliunités/ml	2,5 à 17

Bilan hépatique (2-6-71, Hôpital BICETRE)

TABLEAU IV

- Temps de Quick		100 %
- Proaccélérine (fact. V)	>	100 %
- Proconvertine (fact. VII)	>	100 %
- Prothrombine (fact. II)		100 %

- Céphaline-Kaolin : malade = 62 secondes - Témoin = 49 secondes
- Temps de saignement (méthode de DUKE) : 3 minutes

Hémostase (Hôpital BICETRE)

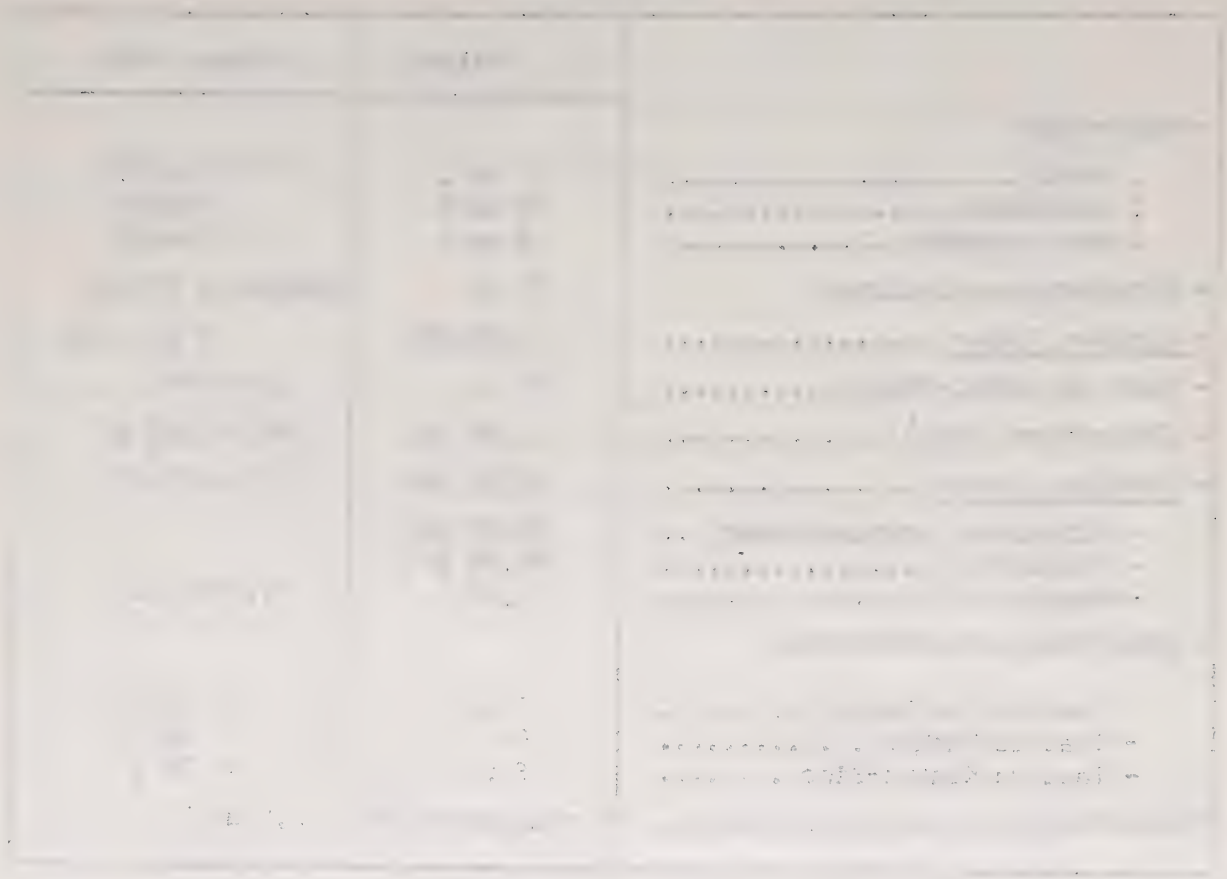


TABLEAU V

	SANG micromoles % ml		URINES micromoles par 24 h.	
	malade	Témoins	malade	Témoins
Taurine	13,3	7,4 - 21,6	traces	60 - 969
Acide aspartique	3,7	0,5 - 2	4,8	0
Thréonine	30	11,4 - 33,5	traces	35 - 248
Sérine	35	12,2 - 24,2	traces	155 - 540
Acide glutamique	-	2 - 10,7	-	0
Proline	12,4	10 - 27	-	0
Glycine	26	22,4 - 51,4	200	160 - 1420
Acide α amino-butyr.	traces	0,8 - 49	-	-
Valine	23	8 - 24,6	traces	5 - 50
1/2 Cystine	traces	2 - 14	traces	40 - 160
Méthionine	traces	0,9 - 4,1	traces	20 - 95
Isoleucine	7,1	2,7 - 9,4	traces	18 - 56
Leucine	11,4	4,7 - 10,9	17,2	27 - 83
Thyrosine	8,6	4,2 - 9,9	traces	42 - 169
Phenylalanine	4,4	4,2 - 11	traces	24 - 106
Ornithine	8	4,9 - 15,1	13,5	0
Lysine	46,6	11,4 - 26,9	48,5	70 - 640
Histidine	12	4,9 - 11,4	12	306 - 1280
Arginine	4,7	2,2 - 8,8	0	0
α Alanine	84	23,6 - 41	250	12 - 440

Chromatographie sur colonne des Acides-Aminés sanguines et urinaires (Hôpital BICETRE - Lab. Biochimie - Pr. Ag. LEMONNIER)

8 - L'Ammoniémie, surtout, est constamment élevée. Un premier dosage effectué à jeun, alors que l'enfant était à un régime apportant 6,7 grammes de protide par kilo de poids corporel et par jour, est égal à 3,1 mg %₀ (Normale comprise entre 0.10 et 0.50 mg %₀). Un deuxième dosage est à 5,7 mg %₀, un troisième, avant repas, est à 6,2 mg %₀. (Fig. 1). L'ammoniorachie, simultanément, est de 3,6 mg %₀. L'urée sanguine et les Protides totaux plasmatiques sont normaux (Urée = 0,34 gr/litre).

La découverte, chez cet enfant encéphalopathe avec troubles digestifs et hépatomégalie, d'une hyper-ammoniémie oriente désormais le diagnostic vers une anomalie du métabolisme des Acides Aminés, plus particulièrement, de ceux participant au cycle de l'Urée.

Le régime alimentaire est alors ramené à 2 grammes de protide par kilo de poids corporel et par jour, avec une ration calorique normale. L'ammoniémie est contrôlée avant et après un repas : 1,36 mg %₀ et 2,46 mg %₀ (Figure 1).

Au bout de 8 jours l'apport protéique est encore diminué à 1,5 grammes par kilo de poids et par jour, avec une ration normo-calorique. L'ammoniémie contrôlée deux fois sous ce régime est successivement à 0,50 mg %₀ et 0,70 mg %₀.

Dix jours plus tard une nouvelle épreuve à la Bromo-Sulfone-Phtaléine est normale.

Une biopsie hépatique chirurgicale est alors faite dans d'excellentes conditions, et très bien tolérée par l'enfant. Le résultat de l'étude enzymatique in vitro, montre, quantitativement, un déficit complet en Carbamyl-Phosphate-Synthétase. Il n'existe aucune activité avec 10 milligrammes de foie, alors qu'il en existe un pour 1 milligramme de foie témoin (Tableau VI). Les autres enzymes du cycle de l'Urée sont normaux.

Sous ce régime très restrictif, l'état général du malade s'améliore très rapidement. L'enfant semble plus éveillé, commence à suivre du regard, à sourire et à tenir sa tête. Mais l'hypotonie marquée, le déficit pyramidal, les discrets mouvements incoordonnés persistent. L'Hépatomégalie n'involue pas.

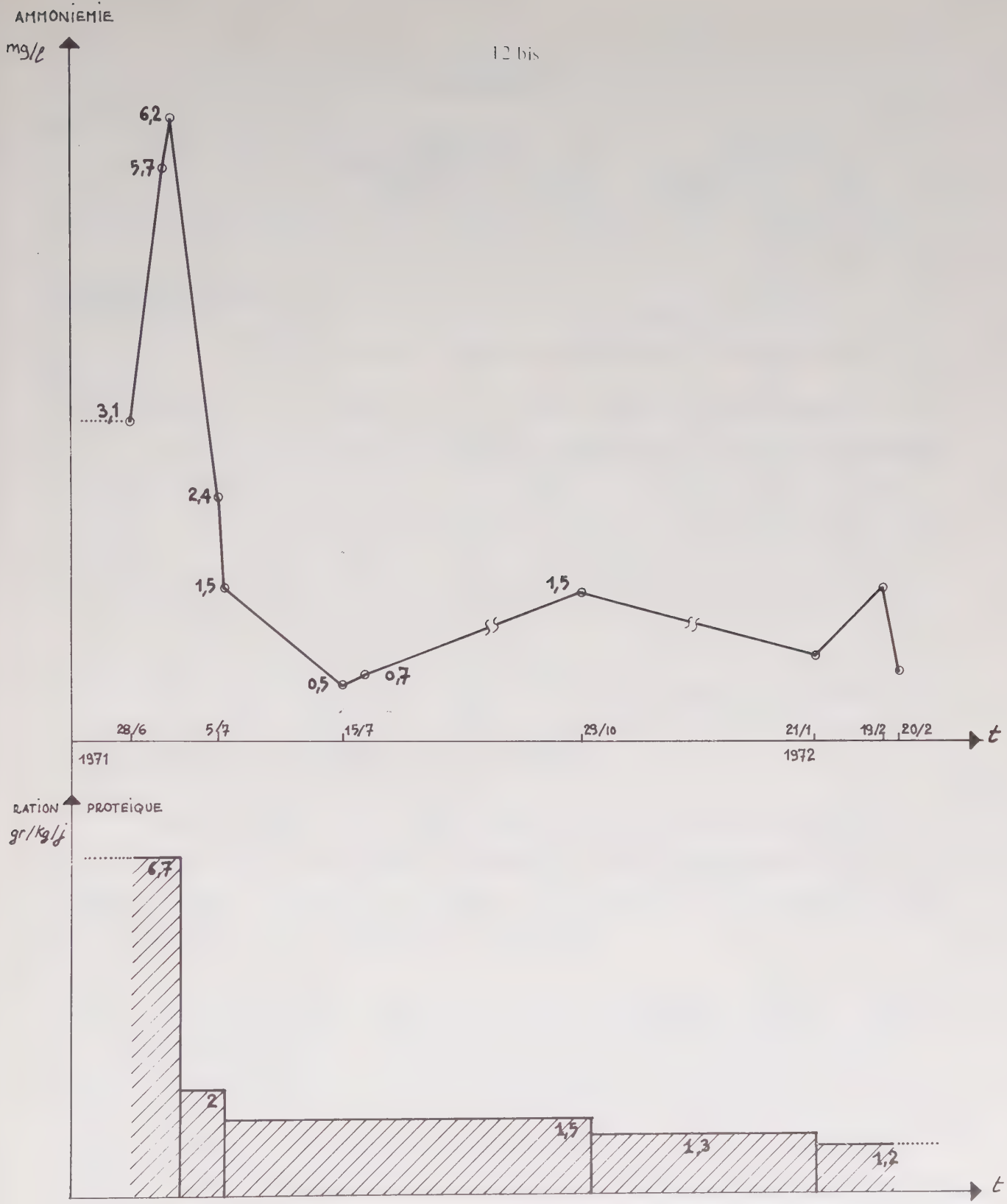


Figure 1 : Etude comparative du taux d'ammoniémie / en milligramme par litre) en fonction de la ration protéique (en gramme par kilo de poids corporel et par jour). Les dates sont portées en abscisse.

TABLEAU VI

	MALADE		TEMOINS	
	Gramme de foie	mg de prot.	gramme de foie	mg de prot.
Carbamyl-Phosphate Synthetase	0	0	123 ± 32,6	0,70 ± 20
Ornithine-Transcarbamylase	3410	34	2700 ± 800	20,5 ± 8
Argino-Succinase	103	1,03	167 ± 69	1 ± 0,34
Arginase	8590	86	10254 ± 2400	77 ± 20

Etude enzymatique de la détoxication ammoniacale sur fragment hépatique prélevé par biopsie chirurgicale (Dr. CATHELINEAU, Lab. du Pr. C. POLONOWXKI - Hôp. TROUSSEAU).

Le 21 juillet 1971, pesant 6050 grammes, mesurant 64 centimètres, l'enfant est rendu à ses parents, après trois mois d'hospitalisation et 15 jours de régime restreint en protides. (1,5 grammes par kilo de poids corporel et par jour, soit 10 grammes par 24 heures).

Après trois mois et demi de régime correctement effectué, l'enfant est revu en consultation. Il est alors âgé de 8 mois, pèse 9200 grammes, mesure 68 centimètres. Il s'est développé tout à fait normalement. Son état général est bon. Il suit du regard les objets sur 180 degrés, réagit au bruit, tient assis seul et cherche à se mettre debout. Il a un comportement d'un enfant de 7 mois avec un quotient Intellectuel de 88, aux tests psychologiques. L'examen est normal, mise à part l'hépatomégalie, toujours présente et un peu ferme, débordant de 5 centimètres le rebord costal et débordant franchement à gauche de la ligne médiane.

Une ammoniémie à jeun est de 1,5 mg %. (Figure 1). La numération formule est strictement normale, sans neutropénie.

Le régime est alors diminué à 1,3 grammes par kilo de poids de protides, par jour. Il est particulièrement étudié pour que cette faible ration protéique autorisée contienne un maximum d'acides aminés d'origine animale. Un supplément nécessaire de 200 milligrammes par jour de calcium est ajouté sous forme de carbonate de chaux, tandis que l'apport de vitamine D reste à 1200 U.I. par jour.

A l'âge de 10 mois et demi, l'enfant est revu de nouveau en consultation. Il pèse 9600 grammes, mesure 74 centimètres son périmètre cranien est de 43,5 centimètres. Son développementpsychomoteur est en rapport avec celui d'un enfant de son âge. L'examen neurologique est normal. Surtout, le foie ne déborde plus le rebord costal que de 3 centimètres et ne dépasse plus la ligne médiane.

L'ammoniémie est dosée à 0,86 mg %, à jeun. Pour cette raison la ration protéique du régime est encore diminuée à 1,2 grammes par kilo de poids corporel et par jour, en supprimant au maximum les protides d'origine végétale.

Quelques jours plus tard, à la suite d'une réaction vaccinale fébrile avec une température à 38° C, l'enfant est ramené en urgence par ses parents, craignant une complication éventuelle. Son poids d'entrée est de 9725 grammes, et son étét général n'a jamais été inquiétant. Mais à son régime habituel, l'ammoniémie à jeun est de 1,5 mg %. Un traitement antibiotique est institué systématiquement (Erythromycine, 750 mg par jour). Au bout de deux jours, la température est normale, et l'ammoniémie à jeun à 0,63 mg %. L'enfant est donc rendu immédiatement à ses parents.

En résumé, nous rapportons l'observation d'un garçon, présentant depuis l'âge de un mois et demi, période du sevrage de l'alimentation maternelle, des troubles digestifs à type de vomissements intermittents. Ceux-ci conduisent à la découverte d'une hépatomégalie, tandis qu'un retard psychomoteur sévère est peu à peu mis en évidence.

La découverte d'une ammoniémie augmentée sous régime normal, va orienter les recherches plus particulièrement vers une anomalie métabolique constitutionnelle, une fois écartée l'existence d'une insuffisance hépatique. L'étude plus précise des acides aminés et surtout l'étude enzymatique va permettre de préciser l'anomalie en cause : un déficit en carbamyl-phosphate-synthetase.

Un court recul, sous restriction protidique coïncide avec une nette amélioration du comportement de l'enfant. L'hépatomégalie est la dernière influencée, mais reste présente. L'ammoniémie, encore un peu élevée oblige à maintenir un apport protéique quotidien restreint.

II - Avant d'aborder les problèmes posés par la découverte d'une hyperammoniémie, chez cet enfant, nous souhaitons procéder à une analyse critique de la symptomatologie présentée par notre malade, symptomatologie qui à pû conduire à différentes hypothèses diagnostiques avant que soit reconnues l'hyperammoniémie.

Très rapidement au cours de l'évolution, le tableau a paru dominé par :

- une encéphalopathie profonde
- et une hépatomégalie

L'encéphalopathie associait d'une part un retard psychomoteur avec, peut-être, cécité, hypotonie, hyperreflectivité ostéo-tendineuse, deux épisodes de crises convulsives, un discret déficit pyramidal et peut-être des mouvements anarchiques de type ataxique. L'hépatomégalie était faite d'un foie débordant de cinq centimètres le retard costal ferme, mais non dur, sans splénomégalie, ni adénopathies sans notion d'ictère.

Malgré ces caractères particuliers, la première orientation a été celle d'une galactosemie, compte tenu de l'urgence qui s'attache au diagnostic précoce d'une telle maladie. En faveur de cette hypothèse plaidaient l'association d'une encéphalopathie et d'une hépatomégalie, mais également la découverte d'une protéinurie et d'une mélituria, intermittentes, encore que cette dernière soit faite uniquement de glucose.

Différents caractères rendaient cependant ce diagnostic peu probable.

- L'extraordinaire précocité et le caractère sévère de l'encéphalopathie, véritable léthargie, plus que véritable retard progressif du développement psycho-moteur.

- L'absence du retentissement des fonctions hépatocellulaires, et en particulier sur le complexe prothrombique.

L'absence de cataracte ne pouvant à elle seule constituer un argument, compte tenu de l'âge de l'enfant, nous avons été conduit à éliminer formellement le diagnostic par le dosage de l'activité de la galactose-uridyl-transférase énythrocytaire, non sans avoir, par prudence et très rapidement mis l'enfant au régime sans galactose.

D'autres hypothèses ont été discutées devant une telle association, encéphalopathie et hépatomégalie. Parmi elles :

- Une mucopolysaccharidose, une dyslipoïdose, une colipidose, trois diagnostics précocement écartés, soit sur l'absence de dysmorphie évocatrice, soit sur la négativité des examens squelettiques ou hématologiques, (absence de lymphocytes vacuolés, absence de cellules de surcharge sur le myélogramme) soit sur l'absence de mucopolysaccharidurie.

- Un syndrome oculo-cérébro-rénal de LOWE, pouvait être discuté chez ce garçon. Contre ce diagnostic plaidaient un bilan rénal normal (fonction rénale et urographie intraveineuse), l'absence de cataracte ou de modifications angulaires ou iriennes, un bilan phosphocalcique normal, ainsi que l'équilibre acido-lactique.

- Un syndrome cérébro-hépato-rénal (ZELLWEGER) (35)) a de même été provisoirement écarté, en raison de l'intégrité de la fonction et de la morphologie rénale, l'absence d'anomalies du squelette et de malformations cardiaques ou ophtalmiques de type congénitales, et de dysmorphie cranio-faciale caractéristique.

- Une glycogénose paraissait ne pas pouvoir être discutée. En effet, dans cette hypothèse, l'importance de l'encéphalopathie, n'aurait guère relevé que d'une hypoglycémie sévère et prolongée. L'absence d'acidose et d'hypoglycémie plaidait fortement contre un tel diagnostic.

- Les aminoacidopathies susceptibles de s'accompagner d'une encéphalopathie sont nombreuses. Celles qui comportent, en plus, une hépatomégalie sont beaucoup plus rares, et entrent en majorité dans le cadre de la pathologie des acides aminés soufrés. Quelques cas sont signalés dans le cadre de la pathologie des acides-aminés intervenant dans le cycle de l'urée.

Pour cette dernière raison, il devenait important de doser l'ammoniémie. Celle-ci, confirmée dans son caractère pathologique, il était, dès lors possible d'orienter différemment les investigations en fonction des données que nous allons maintenant étudier.

CHAPITRE II

PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERAMMONIEMIES

PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERAMMONIEMIES

P L A N

I - Méthodes et techniques de dosages de l'ammoniaque

II - Métabolisme de l'ammoniaque

A - Bases physico-chimiques

B - Sources de l'ammoniaque dans l'organisme

1 - Modes de production

2 - Principales sources

a - Intestin

b - Muscles

c - Rein

C - Toxicité de l'ammoniaque

D - Mécanismes de détoxication

1 - Cycle de l'urée

a - formation de citrulline à partir d'ornithine

b - Conversion de citrulline en arginine

c - Formation d'urée à partir d'arginine

2 - Voies accessoires

a - Formation de glutamine

b - Formation de dérivés syrimidiques

III - Causes des Hyperammoniémies constitutionnelles

A - Troubles congénitaux du cycle de l'urée

1 - Déficits de formation ou incorporation du carbamyl-Phosphate

a - Déficit en carbamyl phosphate synthétase

b - Déficit en ornithine carbamyl transférase

2 - Déficits enzymatiques propres au cycle de l'urée

a - Déficit en ac. argino-succinique synthétase : citrullinémie

b - Déficit en argino-succinase : acidurie argino-succinique

c - Déficit en arginase

B - Autres causes avec hyperammoniémie

1 - Intolérance congénitale à la lysine

2 - Hyperornithinémie avec homo-citrullinémie

3 - Intolérance familiale ou protéine et anomalies du transport des acides aminés basiques

4 - Le syndrome de RETT

5 - Déficits enzymatiques avec hyperammoniémia inconstante

C - Causes théoriques.

PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERAMMONIEMIES

I - Méthodes et techniques de dosage de l'ammoniaque (10,15)

La concentration de l'ammoniaque dans le sang, dépend largement de la méthode utilisée pour la mesurer. La variété des méthodes révèle la difficulté du procédé.

Les méthodes de diffusion ont été préconisées dès la fin du siècle dernier par SCHLOSING, reprises par P. FLEURY en 1934, qui en fit une micro-méthode, CONWAY, dès 1935 n'a pas cessé de perfectionner le matériel et la méthode.

D'autres méthodes de diffusion avec évaluation finale par colorimétrie ont été introduites par SELIGSON et HIRAHARA en 1947, utilisant le grand pouvoir colorant du complexe que forme l'ammoniaque avec le réactif de NESSLER.

Une troisième méthode, que nous utilisons dans ce travail, est basée sur le principe suivant : l'ion ammonium NH_4 contenu dans le plasma sanguin prélevé est absorbé sélectivement par résines échangeuses d'ions. Les ions sont ensuite "élués" et colorés par la technique de BERTHELOT. Les réactifs sont fournis par la trousse "Blood ammonium test Hayland D 30.020 A".

Les valeurs de la concentration d'ammoniaque sanguin dépendent aussi, de la nature du prélèvement, veineux, artériel ou capillaire et de la fraction dosée, ammoniaque plasmatique, érythocytaire, ou sang total.

Avec la méthode utilisée pour ce travail, le sang est recueilli par ponction veineuse dans un flacon contenant un anticoagulant sec, testé comme dépourvu d'ammoniaque. Le flacon est immédiatement plongé dans de la glace, et porté rapidement au Laboratoire pour éviter une ammoniogénèse in vitro. La fixation sur résine et l'agitation sont effectuées dans la demi-heure qui suit le prélèvement. Les autres temps du dosage peuvent alors, être différés.

La quantité de sang total prélevé est de 3 à 4 millilitres, le dosage de l'ammoniaque étant effectué sur 1 millilitre de plasma.

Les valeurs normales fournies par cette méthode sont comprises entre 0,10 et 0,50 milligrammes pour mille.

CONN a montré, que chez le sujet normal il n'existait pas de différence notable entre les dosages veineux et artériels. Mais cette différence devient significative dans les shunts porto-caves (in 10)

Dans le liquide Cephalo Rachidien, la concentration d'ammoniaque est sensiblement parallèle à l'ammoniémie, mais sa valeur est généralement plus basse de 47 % environ.

II - METABOLISME DE L'AMMONIAQUE

Il nous parait utile de rappeler les points suivants à propos du métabolisme de l'ammoniaque.

A - Bases physico-chimiques (38)

Le pK du système tampon de l'ammoniaque est de 9,2-9,3. Par conséquent au pH du sang (7,4) ou à celui du cytoplasme cellulaire (approximativement égal à 7), environ 99 % des molécules d'ammoniaque total existent sous forme d'ions ammonium NH_4^+ ; 1 % seulement existe sous forme de base libre NH_3, diffusible. Comme la base libre est soluble dans les lipides, elle peut se dissoudre et diffuser rapidement à travers la membrane cellulaire lipidique. L'ammoniaque n'est donc pas limité aux seuls milieux aqueux, et se comporte donc comme l'oxygène ou le gaz carbonique.

L'ion ammonium soluble dans l'eau, mais non dans les Lipides, ne diffuse que dans les milieux aqueux. De plus sa charge restreint encore sa diffusion. Les cellules sont par conséquent imperméables aux ions ammonium.

Dans l'équilibre acido-basique de l'organisme, l'ammoniaque, substance tampon, a un rôle important et suit la formule de BRONSTEDT, au niveau du rein :

$$NH_3 + H^+ \rightleftarrows NH_4^+$$

NH_3 est une base qui, en solution acide, se lie avec un ion hydrogène pour former un ion ammonium. Inversement, NH_4^+ est un acide qui, en solution alcaline se sépare de l'ion hydrogène pour devenir une base libre, l'ammoniaque.

Dans les conditions physiologiques normales, le métabolisme de l'ammoniaque est donc en fait celui de l'ion ammonium NH_4^+ .

B - Sources de l'ammoniaque dans l'organisme

Nous empruntons à J.P. COLOMBO l'essentiel des données qui vont suivre et qu'il a exposé dans une monographie récente (in 10) (et 6,16,23,27)

1 - L'ammoniaque produit dans l'organisme provient de la dégradation des acides aminés avec libération du groupement amine du squelette carboné, par désamination.

Une certaine quantité d'ammoniaque est également formée par les microcrganismes vivant dans l'organisme, l'intestin en particulier.

Quelques soient les mécanismes intimes de ces processus, ils entrainent une production d'ammoniaque qui peut être importante dans certains organes, avec un risque majeur de toxicité. Ceci nécessite des processus de détoxication efficaces.

2 - Principales sources de l'ammoniaque

Les sources importantes de l'ammoniaque sont l'intestin, le muscle, et le rein.

a - Au niveau de l'intestin, et en particulier du coecum et du colon ascendant, l'ammoniaque est formé grâce à l'intervention d'enzymes bactériens (oxydases, uréases, glutaminases, etc). Sur les protéines exogènes ou endogènes et sur l'urée qui diffuse librement du sang dans le tractus digestif. Les protéines végétales sont plus productives que les protéines animales.
La preuve de cette source intestinale est fournie par la concentration relativement plus élevée de l'ammoniaque dans le sang veineux porte, par rapport à celle du sang veineux périphérique (355 µg/100ml en moyenne dans le sang porte contre 133 µg/100 ml en moyenne dans le sang périphérique - WHITE et Collaborateurs -) (54)
Dans le foie, une petite partie de l'ammoniaque absorbé est incorporé à l'albumine, comme cela a été confirmé par des études isotopiques avec de l'azote lourd N^{15}.

b - Au niveau du muscle, il existe une production d'ammoniaque lors du travail musculaire. Il en est de même, lorsqu'au travail

s'associe une ischiémie (sous garrot). La concentration de l'ammoniaque s'élève dans le sang veineux alors qu'elle reste inchangée dans le sang capillaire et artériolaire.
Les muscles du squelette humain sont très sensibles à l'intoxication ammoniacale et ne possèdent pas, comme dans d'autres espèces, de processus propres de détoxication.

c - Au niveau du rein, la production d'ammoniaque n'est pas nulle comme en témoignent la différence de concentration artério-veineuse en ammoniaque. Cette production peut être importante, notamment dans les états d'alcalose métabolique ou respiratoire. Elle doit être distinguée de la synthèse tubulaire d'ammoniaque excrété sous forme d'ion ammonium dans les états d'acidase aigüe ou métabolique.

C - Toxicité de l'ammoniaque

Elle a été étudiée dans différentes espèces animales avec des résultats variables suivant l'espèce utilisée, la voie d'introduction, le caractère aigu ou chronique de la surcharge, la dose administrée, etc ...
Les troubles sont d'ordre neuropsychiques avec ou sans altération de l'état général et de l'électroencéphalogramme. Mais ils doivent être distingués de ce qui est constaté lors de l'encéphalopathie porto-cave au cours de laquelle, d'autres substances toxiques jouent un rôle probablement prédominant.

Il semble actuellement qu'un des effets majeurs de l'ammoniaque au niveau du cerveau, est son interférence avec le métabolisme énergétique de la cellule cérébrale, peut-être plus précisément en diminuant les réserves en ATP. (SCHENKER et Collaborateurs -) (44)

On peut supposer que les troubles neurologiques engendrées par l'hyperammoniémie peuvent varier suivant l'âge et le degré de maturation du cerveau au moment de l'intoxication. Il est possible qu'il en soit de même pour leur caractère réversible ou non. L'étude d'observations d'hyperammoniémies constitutionnelles devraient, à cet égard apporter un supplément d'information.

D - Les mécanismes de détoxication (3,6,10,27,33,35)

Leur existence est indispensable donc, en raison de la toxicité de l'ammoniaque, et explique le maintien à des taux normaux des concentrations sanguines et tissulaires.

L'ammoniaque apparaît pratiquement très peu à l'état libre dans l'organisme. Il se trouve immédiatement engagé dans des réactions qui assurent sa dissimulation ou son excrétion :

- Formation de glutamine
- Formation d'acide aspartique
- Formation de carbamyl-phosphate. Cette réaction permet l'entrée de l'ammoniaque dans son cycle terminal métabolique qui conduit à l'urée.

Nous étudierons plus particulièrement cette voie, directement concernée chez notre malade.

1 - Le cycle de l'urée

La principale voie de détoxication, de siège essentiellement hépatique, aboutit à la synthèse de l'urée, à partir d'ammoniaque, d'anhydride carbonique et d'ATP, suivant un mécanisme cyclique connu sous le nom de cycle de KREBS et HENSELEIT (fig. 2)

A ce processus participent quatre acides aminés : l'arginine, et l'ornithine qui participent à d'autres voies métaboliques, la citrulline et l'acide argino-succinique, qui n'ont pas d'autres rôles connus.

Les différentes étapes du cycle sont sous la dépendance de systèmes enzymatiques déterminés selon une chronologie précise (33).

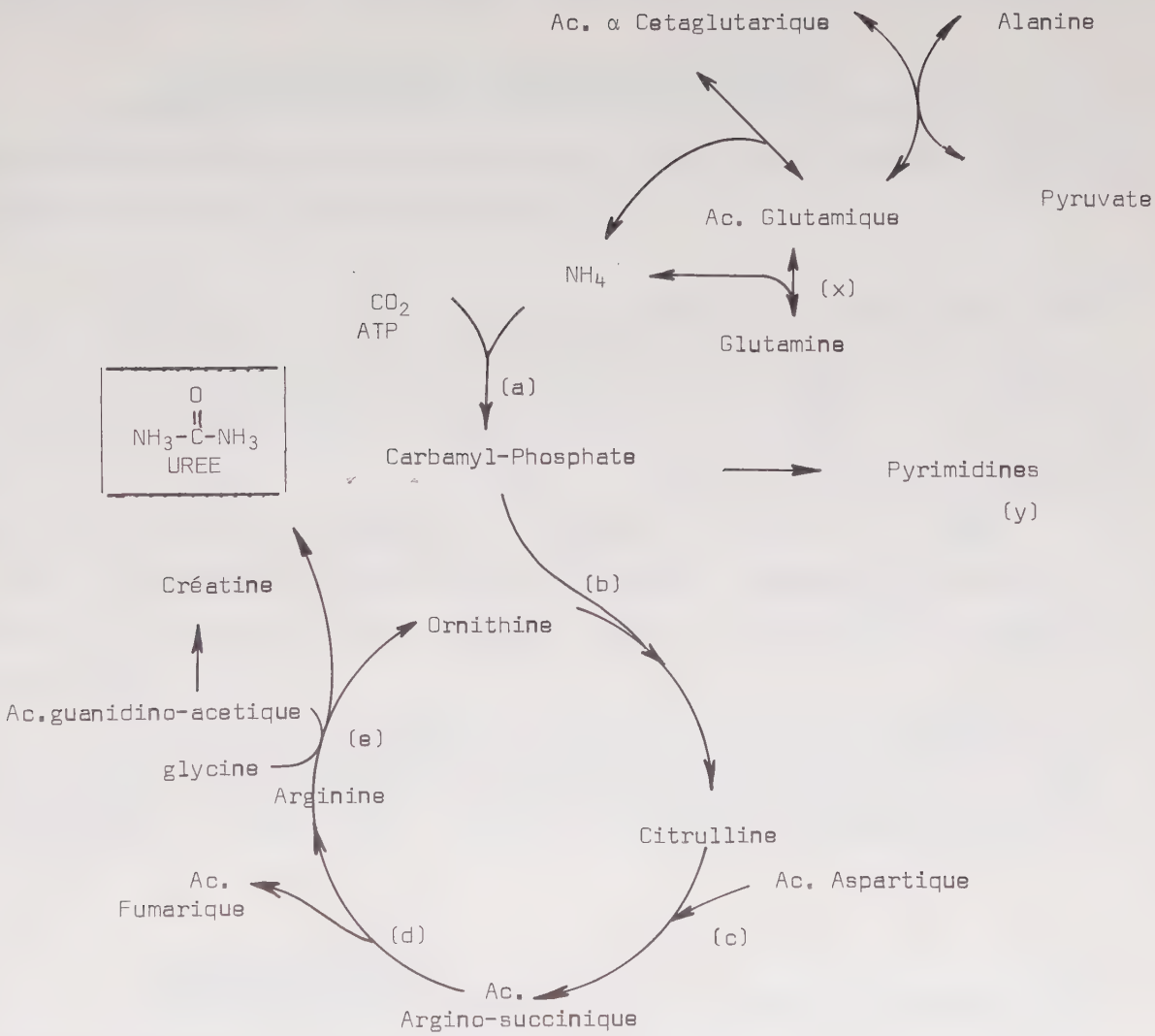
a - Formation de citrulline à partir de l'ornithine

En présence de carbamyl phosphate synthétase (a) et d'ATP comme source d'énergie, une molécule d'anhydride carbonique et une molécule d'ammoniaque s'unissent pour former le carbamyl-phosphate.

Dans un deuxième temps l'ornithine carbamyl transférase (b), transfert le groupe carbamyl sur l'ornithine ; ainsi est formée la citrulline.

Le premier atome d'azote de l'urée est donc ainsi fourni, par transcarbamylation. Cette étape s'effectue presque exclusivement dans le foie, la source principale d'ammoniaque étant due à la désamination oxydative de l'acide glutamique en présence de glutamo deshydrogénase.

Figure 2 : Schéma du métabolisme des acides aminés du cycle de l'urée.
(d'après LEVIN) (27)



b - Conversion de la citrulline en arginine

Dans un premier stade, il y a condensation de citrulline avec l'acide aspartique, en présence d'ATP et d'un enzyme condensant : acide argino-succinique synthetase, (c). L'acide argino-succinique est ainsi formé.

Le second atome d'azote est fourni par l'acide aspartique qui représente ainsi un vecteur du groupement NH_2 des acides aminés, vers le cycle de l'urée.

Dans un deuxième temps sous l'influence d'argino-succinase (d), il y a scission de l'acide argino-succinique en arginine et acide fumarique.

c - Formation de l'urée à partir de l'arginine

L'hydrolyse de l'arginine par l'arginase (e), libère une molécule d'urée et régénère une molécule d'ornithine, de nouveau disponible pour subir le même processus de transcarbamylation.

En définitive, dans le cycle de l'urée, cinq enzymes interviennent avec des activités respectives très différentes. La plus faible celle de l'argino-succinique synthetase constitue le facteur limitant du systèms. Les plus élevées appartiennent à l'ornithine carbamyl-transférase et à l'arginase. Un déficit d'activité d'un de ces enzymes conduit à un dysfonctionnement du cycle de l'urée, avec accumulation d'ammoniaque en amont (in 10-33).

De petites quantités d'urée peuvent être formées dans le rein, le cerveau, et probablement dans d'autres tissus, en particulier les fibroblastes. (TEDESCO) (50)

En dehors de l'uroégénèse, l'arginine conduit à la créatine, et l'ornithine à l'acide glutamique. SNYDERMAN souligne que l'arginine n'est indispensable ni pour l'homme, ni pour le nourrisson en croissance. (48)

2 - Voies accessoires

En principe quand le cycle de l'urée est altéré, plusieurs voies accessoires peuvent se développer.

a - Une molécule d'acide α cetoglutarique accepte une molécule d'ammoniaque, en devenant l'acide glutamique, lequel à son tour accepte une

nouvelle molécule d'ammoniaque pour donner la glutamine, sous l'action d'une glutaminase (x). La glutamine se comporte alors en donneur d'ammoniaque.

Cette voie semble prépondérante dans les tissus musculaires et le cerveau (in 10).

b - De même, la carbamyl phosphate peut par l'intermédiaire du carbamyl aspartate, aboutir à la formation d'acide orotique et de ses dérivés pyrimidiques, uridine et uracile. (y). (in 10)

Il est donc normal d'attendre une excrétion augmentée dans les urines de glutamine et de dérivés de la pyrimidine, lors d'un déficit d'activité enzymatique du cycle de l'urée.

III - CAUSES DES HYPERAMMONIEMIES CONSTITUTIONNELLES

Des procassus de détoxication de l'ammoniaque existent chez le foetus, comme l'ont démontré JAKSON, MANDERSCHEID, RAIHA et SUIHKONEN (41). En cas de déficit enzymatique congénital des lésions prénatales peuvent toujours se produire, bien qu'une grande quantité d'ammoniaque soit détoxiquée par l'organisme maternel. Cependant, le plus souvent, un déficit enzymatique de détoxication ammoniacale, se manifeste après la naissance, lorsque l'apport protéique est augmenté.

Ainsi pour une symptomatologie identique, l'on peut différencier les troubles dus aux déficits enzymatiques propres au cycle de l'urée, que COLOMBO qualifie de primaires et les troubles, dits secondaires, dûs à une inhibition des réactions enzymatiques du cycle de l'urée par d'autres mécanismes (in 10).

D'une manière générale, pour toutes les causes d'hyperammoniémies constitutionnelles connues à ce jour, seule une étude d'activité enzymatique peut confirmer le diagnostic étiologique.

A - Troubles congénitaux du cycle de l'urée

Ce cadre représente l'entité nosologique la mieux définie, et comporte le plus de cas connus. Le déficit d'activité de chacun des cinq enzymes de ce cycle, délimite cinq étiologies précises groupées en deux catégories : déficits enzymatiques de formation et d'incorporation du carbamyl phosphate dans le cycle et les déficits enzymatiques propres au cycle de l'urée.

Il n'est pas publié d'observation de déficits simultanés de plusieurs enzymes.

1 - Déficits enzymatiques de la formation et de l'incorporation du carbamyl phosphate dans le cycle.

a - Déficit en carbamyl-phosphate synthétase.

Deux observations sont actuellement publiées : celle de FREEMAN (1964-1970) (16-17) et celle de HOMMES (1969) (21). Notre observation constitue le troisième cas connu.

La constatation d'une hyperammoniémie post-prandiale, et l'absence d'élimination de métabolites intermédiaires peut orienter le diagnostic, qui n'est confirmé que par l'étude enzymologique du foie.

Les deux premières observations sont reprises ultérieurement dans cette étude.

b - Déficit en Ornithine-carbamyl-transférase

Les deux premiers cas ont été rapportés par RUSSEL, LEVIN et Collaborateurs en 1962 (43). Depuis six autres observations ont été publiées : SUNSMINE (1968), trois par LEVIN (1969) (26), HOPKINS (1969) (22), et CORBEEL (1969) (12).

Toutes ces observations sont concordantes en ce qui concerne l'aspect clinique et évolutif, sous forme d'accès de vomissements, avec désordres neurologiques plus ou moins intenses, dès l'apport d'une ration protéique élevée. Ces signes s'améliorent dès restriction de l'apport protéique.

L'élévation de l'ammoniémie à jeun, majorée après repas riche en protéines, est accompagnée d'une élévation du taux de l'acide glutamique et, ou, de la glutamine dans le sang et les urines. Dans ces dernières existent des métabolites de la pyrimidine par la voie du carbamyl aspartate.

Le diagnostic de certitude est affirmé par l'étude enzymologique du foie.

2 - Déficits enzymatiques propres au cycle de l'urée

a - Déficit en acide argino-succinique synthétase : Citrullinémie

Quatre observations sont connues actuellement, rapportées par Mc MURRAY (1962) (29), MORROW (1967) (32), WICK (1970) VIDALHET (1971) (52).

Ici aussi les manifestations cliniques sont semblables aux précédentes, avec, peut-être un temps de latence plus long, pour qu'apparaissent les premières manifestations : 5 à 8 mois. L'évolution est dramatique.

L'ammoniémie est très élevée ; mais surtout l'élévation massive et isolée du taux de citrulline dans le sang et les urines oriente le diagnostic qui sera confirmé par l'étude enzymologique sur fibroblastes de la peau.

b - Déficit en argino-succinase : Acidurie argino-succinique

ALLAN (1) en 1958 publie les deux premières observations concernant deux enfants arriérés mentaux, l'acidurie argino-succinique étant confirmée ultérieurement par WESTALL (53) en 1960.

Une vingtaine de cas sont connus actuellement, la majorité d'entre eux se situant entre la première et la deuxième enfance. LEVIN publie en 1961 un cas avec début néo-natal. D'autres observations néo-natales ont été décrites depuis par BAUMGARTNER (1968) (2), LEVIN (1967) (25). Un cas débutant à l'âge de 9 mois est publiée par SCHREIER en 1965 (45).

La forme néo-natale est d'évolution rapidement léthale. Dès les premiers jours, l'enfant est somnolent, convulse, est hypotonique avec des reflexes faibles et difficultés de succion. La détresse s'accentue en quelques jours. Seul le malade de LEVIN (1961) survit mais rejoint la forme de l'enfant.

La forme de l'enfant, de 2 à 8 ans, est marquée par un retard mental important, avec troubles neurologiques fréquents et variés, expression triste du faciès. Des anomalies de la peau et

des phanères sont également fréquentes, et se constituent progressivement.

L'hyperammoniémie est constante, soit spontanée, soit provoquée par des épreuves de charge en protéines. Surtout, l'acide argino-succinique, normalement absent est accumulé dans les liquides organiques.

Le diagnostic de certitude est donné par l'étude enzymologique, du foie ou, et, d'hémolysats de globules rouges, ou de fibroblastes de la peau, ou du liquide amniotique (SHIH) (47).

c - Déficit en arginase

En 1964 PERALTA-SERRANO (37) publie un cas sans étude enzymatique. Seuls, actuellement TERHEGGEN et Collaborateurs (51) ont pu justifier un tel déficit (1970).

L'on retrouve ici, chez deux soeurs, les manifestations neurologiques invalidantes, avec troubles digestifs périodiques et hépatomégalie avec bilan hépatique altéré. PERALTA-SERRANO, note en plus des anomalies des phanères et une ostéoporose

Dans ces cas aussi, l'ammoniémie est élevée avec des taux sanguins et urinaires d'arginine considérablement augmentés, mais aussi d'autres acides aminés tels que la lysine.

Le diagnostic est donné par l'étude enzymologique d'un hydrolysat de globules rouges.

B - Autres causes avec hyperammoniémie

Dans ce cadre sont regroupées des anomalies qui bien qu'apparemment éloignées des précédentes, ont en commun avec elles un trouble de la détoxication ammoniacale.

Dans tous ces cas, la constatation d'une hyperammoniémie ne peut être expliquée que par des hypothèses supposant qu'il existe une inhibition des réactions enzymatiques du cycle de l'urée, par des mécanismes encore mal connus.

1 - Intolérance congénitale à la lysine

Un cas décrit, par COLOMBO en 1964 (7) se rapproche de l'hyperlysinémie héréditaire avec crises induites par la lysine que GHADIMI (20) constaté en 1965 chez un sujet de race noire, âgé de 15 ans, hospitalisé pour crises douloureuses abdominales, vomissements, hypotonie et léthargie.

Malgré des taux normaux des enzymes du cycle de l'urée, il est supposé qu'il y a inhibition de l'arginine par l'hyperlysinémie, ralentissant la synthèse de l'urée et la détoxication ammoniacale. Il faut noter cependant que dans les hyperlysinémies, par déficit en L-Lysine α cétoglutarate réductase, il n'existe pas d'hyperammoniémie, pour des taux de lysine nettement plus élevés que dans les cas présents (WOODY) (55).

Dans les observations d'intolérance congénitale à la lysine, il s'agit d'un déficit en L-Lysine deshydrogénase, et le principe d'inhibition de l'arginase est encore imparfaitement connu (8-9).

2 - Hyperornithinémie avec homo-citrullinémie

L'observation d'un garçon de 16 mois rapportée en 1967 et 1969 par SHIH et EFRON (46), fait état d'une hyperammoniémie, associée à une hyperornithinémie et une homocitrullinémie, ainsi que de l'élévation de l'activité de la transaminase glutamo-oxalo-acétique. L'absence d'étude enzymatique hépatique rend l'interprétation pathogénique difficile. La présence d'homocitrulline qui vient de la lysine et non de l'ornithine, est peut être responsable d'une compétition entre l'ornithine accumulée et la Lysine, au niveau de l'ornithine carbamyl transférase.

3 - Intolérance familiale aux protéines avec anomalies de transfert des acides aminés basiques.

Ce syndrome a été décrit initiallement en Finlande en 1965 par PERHEENTUPA (36) et ses collaborateurs, chez 12 enfants et récemment chez un adulte. Le cas d'une femme de 35 ans a aussi été rapporté en 1970 par MALMQUIST et NETTER (30).

Le tableau clinique associe un refus de toute alimentation protéique, vomissements et diarrhée (qui ne fait pas partie du tableau d'hyperammoniémie), hépatomégalie et retard staturo-pondéral, sans atteindre le développement psychomoteur.

En fait l'hypothèse d'une anomalie de transfert des protéines basiques au niveau des cellules intestinales, a été éliminé par KEKOMAKI (1968) (24). La pathogénie de cette anomalie est encore discutée.

4 - Le syndrome de RETT

Dans une étude portant sur plus de 8000 arriérés mentaux, RETTER 1966 (42) a identifié 22 filles associant, troubles neurologiques et intellectuels avec une hyperammoniémie. Il n'a été retrouvé aucune anomalie des acides aminés ou de déficits enzymatiques, en particulier dans le cycle de l'urée

5 - Un certain nombre d'observations de déficit enzymatiques font état d'une hyperammoniémie inconstante.

- Un cas d'hyperglycinémie avec acido-cétose rapporté par SORIANO en 1967 (49) et CORBEEL en 1970 (11).
- Deux cas parmi les 15 observations d'acidémie methyl malonique connues (MORROW en 1969 (32) et BOISSE en 1971 (4))

C - Aucune observation de la littérature ne comporte actuellement d'exemples de déficits en transporteurs d'ammoniaque. Leur rôle, est en effet, fondamental, et il est probable que de tels déficits entraînent la mort in utero du foetus, et qu'il n'est pas possible d'en faire le diagnostic. De la même manière, il est difficile de parler de déficits complet dans le cycle de l'urée, un tel déficit étant probablement léthal.

Ceci est donc en faveur d'anomalies "qualitatives" partielles et non "quantitatives", permettant une utilisation réduite du cycle.

CHAPITRE III

HYPERAMMONIEMMIES PAR DEFICIT D'ACTIVITE DE LA CARBAMYL-PHOSPHATE-SYNTHETASE.

I - A la lumière des faits rapportés dans le précédent chapitre, il devient possible, une fois reconnue l'hyperammoniémie et son caractère constitutionnel, de tenter une approche étiologique plus précise.

Nous rappelerons que dans notre observation l'étude des acides aminés sanguins et urinaires a été d'interprétation difficile. Le premier examen montrait une élévation globale avec une prédominance pour l'alamine et la Lysine. Ces deux acides aminés sont les seuls à être retrouvés, modérément élevés à l'occasion du deuxième amino-acidogramme sanguin, alors que les urines sont normales. Il est en fait difficile d'attribuer une quelconque valeur d'orientation à l'hyperlysinémie, tant est fréquente cette rencontre au cours des diverses aminoacidopathies.

Plus intéressante nous a paru être, l'absence d'exécution anormale de citrulline et d'arginine ainsi que d'acide argino-succinique. Ce fait joint aux taux normaux de l'urée sanguine, plaidaient en faveur d'une anomalie intéressant l'une des deux étapes initiales du cycle de l'urée : soit un déficit de formation du carbamyl-phosphate par déficit en carbamyl-phosphate-synthétase, soit un défaut de son incorporation dans le cycle, par déficit en ornithine carbamyl transférase.

Nous avons vu que l'étude enzymatique a permis d'affirmer l'existence d'un déficit d'activité de la carbamyl-phosphate-synthétase.

Nous allons maintenant, en relatant les deux observations de la littérature, chercher à relever les points communs entre ces observations et la nôtre.

II - OBSERVATION PUBLIEE PAR FREEMAN (17)

En 1964, FREEMAN et ses collaborateurs, rapportent dans un abstract la première observation d'hyper-ammoniémie constitutionnelle par déficit en Carbamyl-Phosphate synthétase.
En 1970, les mêmes auteurs exposent plus complètement leur observation.

Une fille, âgée de 5 semaines, est hospitalisée pour vomissements inexpliqués, et un coma intermittent.

Il s'agit d'une sixième grossesse. Les parents ne sont pas consanguins. Les deux premières grossesses se sont terminées par une fausse couche, la troisième était une grossesse ectopique. La quatrième donne naissance à une fille, morte à l'âge de 5 jours après convulsions et "pneumonie". La cinquième donne également naissance à une fille qui présente une hyper-bilirubinémie néo-natale inexpliquée, nécessitant une ex-sanguino-transfusion. L'évolution clinique est ensuite semblable à celle du propositus, marquée par des épisodes répétés de vomissements, de léthargie et coma, une neutropénie intermittente et une acétonurie avec discrète acidose persistante. Le développement est ralenti avec apparition d'une surdité et cécité, ainsi que des convulsions. L'enfant décède à l'âge de 5 mois. L'autopsie, (cerveau inclus) ne montre rien d'anormal. Une tante maternelle et une grand-tante maternelle sont décédées après des convulsions néo-natales. (Tableau généalogique, Fig. 3).

La malade actuelle est née après une grossesse normale à terme. La période néo-natale est compliquée par une hyper-bilirubinémie inexpliquée qui atteint un taux de 180 mg %. et disparaît spontanément vers le cinquième jour.

L'enfant est nourrie avec un lait contenant 1,5 % de protéine (Enfamil*).

A l'âge de 10 jours, elle commence à vomir fréquemment et devient progressivement plus somnolente et déshydratée. Ces signes disparaissent dès la suppression de l'alimentation orale, alors que l'enfant reçoit des liquides par voie veineuse. Deux épisodes identiques de vomissements, somnolence et coma surviennent dès que l'enfant est de nouveau réalimentée par voie orale ; chaque épisode cède après l'administration par voie orale ou veineuse de solutions non protidiques.

Quand l'enfant, âgée de 5 semaines, est hospitalisée, elle est un peu somnolente, mais l'examen ne note rien d'anormal. Elle est alors nourrie avec des hydrolysats de Caséine (Nutramigen*) et recommence à vomir, devenant léthargique avec perte du réflexe de succion. Ces signes disparaissent sous administration de liquide sans protéines, mais réapparaissent 12 heures après l'ingestion de plus de 2 grammes de protéines par Kg de poids.

Durant les épisodes de vomissements et de somnolence, l'ammoniémie, était nettement augmentée et, à deux occasions dépassait 400 µg/100 ml, (normale inférieure à 100 µg/100 ml). L'évolution à l'Hôpital est indiquée à la figure 4.

En général, l'état clinique dépend des apports protéiques et est à peu près parallèle aux variations de l'ammoniémie.

Lorsqu'est donné un régime normo-protéique (2-3 g/Kg de poids), l'ammoniémie du malade est élevée et les signes d'intoxication ammoniacale réapparaissent , quand la ration protéique est réduite (0,8 à 1 g/Kg de poids corporel). L'ammoniémie demeure normale, de même que l'état neurologique et psycho-moteur. A ce niveau d'apport protéique, l'enfant ne prend pas de poids, tandis qu'apparaissent une hypoalbuminémie (2,6 g/100 ml) et une ostéoporose marquées. Ces anomalies s'améliorent dès que la ration protéique est augmentée à 1,3 gramme par kilo de poids corporel, concentration sous laquelle il n'y a pas d'augmentation significative du taux d'ammoniémie.

Une seule fois avec ce régime, et sans infection évidente, l'enfant recommence à vomir et devient somnolente. On note alors une cétose avec acétonémie marquée et hyperlipémie. L'ammoniémie est alors à 107 µg/100 ml.

Ces signes cèdant spontanément, mais réapparaissent après l'administration orale d'Orinthine (1 gramme pendant 3 jours). L'ammoniémie s'élève alors à 200 µg/100 ml. L'administration de Citrulline, (1 gramme par jour) entraîne une élévation de l'ammoniémie à un taux semblable (194 µg/100 ml), mais sans symptômes cliniques. L'administration orale de Méthionine (0,6 grammes par jour) ne produit aucun symptôme.

Une laparotomie pour biopsie hépatique est faite sous Anesthésie générale à l'âge de 5 mois. Le foie a une apparence stéatosique et sur la section microscopique, on observe une importante métamorphose graisseuse avec une distribution périlobulaire impliquant environ un tiers des cellules. Une radiographie de la circulation portale, faite en même temps, montre des images normales ; il n'y a pas de shunt vasculaire anormal.

Le fragment biopsique est congelé immédiatement et conservé à -60°C, pour une analyse biochimique.

Une acétonurie importante est notée 12 heures après l'intervention. Moins de 24 heures après, l'enfant est comateux avec une acidose sévère (pH capillaire : 7,14). L'acétonurie persiste et le sérum devient hyperlipémique. L'ammoniémie est à 204 µg/100 ml. Une légère amélioration clinique est obtenue après perfusion de bicarbonate. Mais 36 heures après l'intervention, survient un arrêt cardiaque pour lequel toutes tentatives de réanimation restent vaines.

L'examen post-mortem montre des aspects tout à fait normaux, mis à part la métamorphose graisseuse du foie. Dans le cerveau, aucune anomalie significative n'est retrouvée. Les reins sont normaux.

Les examens du Laboratoire :

- le bilan Hépatique, y compris les Transaminases Glutamo-Oxalo-acétiques, le phénol Zinc et la B.S.P. sont normaux.

- Sont normales également :
  - uricémie et uricurie
  - créatinémie et créatinurie
- le taux d'Azote non protéique sous régime protéique normal, est de 153 mg par 24 heures.
- le taux de glucose sanguin est normal durant les épisodes de cétose,
- le pH varie de 7,357 à 7,373 avec une PCO2 variant de 17 à 20. Une seule fois, le pH est à 7,141, la PCO2 à 7 et le Base-excess à -21,
- une neutropénie intermittente avec 4 neutrophiles pour 100 globules blancs est constatée sans rapport avec l'état clinique ni avec l'ammoniémie du malade. Une ponction de moelle osseuse, durant un épisode de neutropénie montre une prédominance de cellules neutrophiles jeunes, sans aucune autre anomalie.

Examens particuliers :

- L'ammoniémie varie en fonction de la ration protéique de 90 µg/100 ml à 465 µg/100 ml (Figure 4). L'état clinique coïncide grossièrement, mais non d'une manière absolue avec le taux d'ammoniémie.
- La Glutamine du liquide céphalo-rachidien augmente durant les périodes symptomatiques, mais les fluctuations sanguines de la concentration en cet acide aminé, sont indépendantes de l'état clinique ou des taux d'ammoniémie.
- L'acide Glutamique est normal dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.
- Les autres acides aminés, sont évalués 3 à 4 heures après le repas. (tableau VII)
  - La Glycinémie est toujours supérieure à la normale, (environ 3 fois plus), sans relation avec la clinique.
  - Le taux des autres acides aminés dans le plasma sont normaux.
  - La Glycine constitue 56 à 82 % du total des Acides aminés (10 à 23 % dans les urines de quatre enfants témoins âgés de 3 à 7 mois) (tableau VIII).

TABLEAU VII

	TEMOINS (mg/24 h)			PATIENT (mg/24 h)					
PATIENT	A	B	C	1	2	3	4	D	5
Age (mo)	7	3	3,5	1,5	1,2	2	3	5	2,5
Weight (kl)	8,3	5.6	4.3	3.4	3.4	3.2	3.5	6.8	3.3
Diagnosis	focal seizures	CHD+	CHD +	...	...	...	...	normal	...
Urine vol (ml)	200	361	180	150	135	77	280	...	...
Taurine	0.5	3.9	0.4	0.8	0.9	0.9	0	146.2	tr
Aspartic-acid	0.1	1.3	2.5	0	0	0,5	tr	12.5	2.5
Tréonine	0.4	1.2	8.0	tr	0,9	1.3	2.0	26.3	3.5
Serine	0.2	3.0	2.8	tr	0.5	2.3	1.9	62.1	6.0
Asparagine	1.6	3.4	23.9	tr	tr	0.9	6.6	104.6	4.5
Sarcosine	0	0.1	0	0	tr	tr	3.5	tr	tr
Proline	tr	1.1	1.7	0	0.1	1.2	1.6	0.7	4.6
Glutamic-acid	0.8	2.2	6.1	3.2	0.5	0.8	10.2	6.8	5.9
Glycine	2.6	11.2	38.2	56.6	79.9	164.9	70.4	112.8	202.3
Alanine	1.9	4.3	12.2	4.0	5.0	1.2	7.4	50.2	14.3
α-aminoadipic	0.6	tr	1.3	0	0.2	tr	tr	6.7	0
α-aminobutyric	0.3	tr	tr	0	0.5	tr	tr	16.7	0
Valine	tr	0	0.8	0	0.2	1.0	tr	11.4	tr
Cystine	tr	1.3	4.5	0	tr	5.6	3.1	45.8	3.0
Cystathionine	0.3	0.6	tr	0	tr	0.8	1.8	5.1	tr
Methionine	0.4	1.0	1.5	0	0.6	1.3	1.1	13.4	3.4
Isoleucine	1.0	1.7	1.4	0	0.4	0.9	0.8	10.0	tr
Leucine	0.1	1.0	0.6	0	0.5	1.9	0.8	1.6	tr
Tyrosine	0.6	2.4	6.7	0	tr	1.4	2.1	48.5	4.2
Phenylalanine	0.6	0.6	2.5	0	0.8	1.6	1.4	18.4	2.7
β-alanine	0.2	0.4	0,2	0	tr	tr	tr	5.3	tr
β-aminoisobutyric	2.5	36.8	6.4	0	0.9	tr	tr	42.3	tr
Ornithine	0.1	0.6	0.8	0.8	3.7	0.4	1.0	tr	1.0
Ethanolamine	0	tr	tr	tr	0	0,9	tr	25.8	tr
Lysine	0.4	0.6	21.3	12.1	14.3	4.4	2.3	78.2	10.6
I-methyl histidine	1.2	2.5	tr	tr	0	2,5	tr	36.8	tr
Histidine	1.7	2.6	19.5	2.8	3.6	0.8	7.2	189.9	21.1
3-Methyl Histidine	1.8	11.7	1.9	1.1	1.7	1.0	1.0	52.2	3.1
Anserine	3.4	tr	tr	tr	0	0	tr	tr	tr
Carnosine	tr	4.5	tr	2.6	0	2.0	tr	tr	3.2
Arginine	0.6	tr	0	0.4	0	1.9	tr	20.2	tr
Creatinine	60.2	125.6	88.4	20.2	37.0	25.8	22.2	1.214	85
Total amino acids	23.9	77.5	168.5	84.4	115.2	202.4	126.2	1.169	295.9
Glycine	10.9	14.6	22.7	61.1	69.4	81.5	55.8	9.6	68.4

. Chromatographie des Acides-Aminés urinaires

. Cinq prélèvements du malade sont comparés à A.B.C.

(3 témoins atteints de cardiopathies) et à un échantillon de sujets normaux (D).

T A B L E A U VIII

Amino acid	Normal ++	REGIME HYPOPROTIDIQUE 1	2	3	4	Ornithine 1 mg/Jr.x3	Citrulline 1 gm/Jr.x3
Glycine	1.1.2.5.	3.6	5.9	4.1	2.7	5.2	5.1
Citrulline	0.0.7	0.4	0.2	0.3	trace	trace	2.1
Ornithine	0.3.1.2.	0.4	0.4	0.4	1.0	2.8	1.9
Arginine	0.1.7	0.8	0.3	0.3	0.4	0.5	1.6

. Chromatographie des Acides Aminés Sanguins, limitée à la glycine, citrulline, ornithine et arginine. Les autres acides-aminés sont normaux dans tous les examens.

. Les sujets normaux, témoins, sont 10 enfants âgés de 2 à 10 ans.

L'excrétion de 165 mg de Glycine par 24 heures est comparable aux taux observés dans l'Acidémie méthyl-malonique et les hyperglycinémies. Exprimée par rapport à l'excrétion de la créatinine, la différence entre la malade et les témoins est encore plus nette car l'excrétion de la créatinine de la malade est plus basse que celle des témoins. L'excrétion de la Glycine par rapport à la Créatinine est beaucoup plus importante que celle des enfants témoins (2,100 µg à 6,300µg de Glycine par mg de Créatinine pour la malade : 43 à 431 pour les témoins). Les acides aminés excrétés en petite quantité (mg par 24 heures) par le malade sont en quantité relativement importante compte-tenu des basses valeurs de la Créatinine, approchant et dépassant souvent celles des témoins. Sur tous les modes, l'excrétion de la Glycine est importante et représente une large fraction de l'excrétion totale des acides aminés.

Plusieurs épreuves de charges en acides aminés ont été réalisées :

- Administration orale (0,6 milligramme par jour pendant 3 jours) de Méthionine, sans modification clinique.

- Pas de modification plasmatique de la Citrulline ou Arginine après l'administration d'Ornithine (1 gramme par jour pendant 3 jours).

- Cependant, une quantité identique de citrulline (1 gramme par jour) est suivie d'une légère élévation dans le plasma de l'Ornithine, Arginine et Citrulline. Il ne se produit dans ce cas aucune modification de l'excrétion urinaire de l'ammoniaque, mais par contre, une augmentation de l'urée urinaire.

- Les taux d'acides aminés du liquide céphalo-rachidien restent sensiblement normaux.

- Une étude isotopique est pratiquée par l'administration d'ammoniaque ou de glycine marquée à l'N 15. Elle est suivie d'une très discrète incorporation dans l'Urée. Cependant, la Citrulline N 15 est rapidement convertie en Urée N 15.

- Dosages enzymatiques :

. L'activité de l'Ornithyl-Carbamyl transférase et du système synthétisant l'Acide Argino-succinique est identique à celle des trois témoins.

. L'activité de l'Arginase du foie du malade est égale à 72 % du taux le plus bas des témoins et celle de la Carbamyl Phosphate-Synthétase en est à 22 %.

Aucune inhibition de l'activité enzymatique n'est démontrée dans le foie du patient. (Tableau IX).

TABLEAU IX

	TEMOINS			PATIENT
	1	2	3	
Milligrammes de Protéines par grammes de tissus	153	110	135	8
Carbamyl-Phosphate-Synthétase	372	281	253	61
Ornithine transcarbamylase	36.600	29.000	25.200	40.000
Arginine synthétase system	433	257	220	288
Arginase	111.000	145.000	126.000	80.000

. Activité des enzymes du cycle de l'urée

. Les chiffres représentant le nombre de moles produits par gramme de protéine hépatique en une heure.

III - OBSERVATION DE HOMMES (21)

La deuxième observation publiée est celle de HOMMES et ses Collaborateurs en 1969.

Une fille, née le 18 juillet 1967 est admise à l'Hôpital, âgée de 20 jours, en raison d'une anorexie, état léthargique, mouvements irréguliers des yeux et légères convulsions.

Elle est née après une grossesse non compliquée de 40 semaines avec un poids de naissance de 3250 grammes.

Deux autres enfants de sa famille sont décédés dans un tableau identique, tous deux à l'âge de quatre semaines : un garçon né en 1962 et une fille née en 1965. L'autopsie de ces collatéraux montra une dégénérescence spongieuse cérébrale étendue, spécialement du tronc cérébral et des noyaux basaux.

Deux autres enfants du même mariage sont normaux.

A l'entrée, l'enfant pèse 3490 grammes. Elle est très somnolente et ses réflexes ostéo-tendineux sont diminués. Le réflexe de MORO est absent. L'examen du fond de l'oeil montre un oedème papillaire bilatéral. Le foie et la rate sont de volume normaux. L'Electroencéphalogramme initial ne montre pas d'activités épileptiques, ou d'autres grossières anomalies du tracé. A l'âge de deux mois cependant, il est noté une activité épileptique et à sept mois existent des complexes paroxystiques généralisés de haut voltage, maximum dans la région occipitale (200-400 µv) avec une fréquence de 2-4 par 10 secondes.

Les différents examens montrent : Hémoglobine : 19,4 g/100 ml ; Hématocrite : 60 % ; Emtrhocytes : 4,08 x $10^6/mm^3$; Leucocytes 6600/mm^3 ; Thrombocytes : 247.000/mm^3 ; Rétinulocytes 2 ‰. Le Ionogramme sanguin est normal. Lactico-deshydrogenase : 400 u/ml. Les Transaminases SGOT et SGPT sont normales.

Les Protides sériques sont à 4,8 g/100 ml avec 46,7 % d'Albumine ; 6,6 % d'α_1 Globulines; 9,8 % d'α_2 Globulines ; 9,9 % de β_1 Globulines, 5,2 % de β_2 Globulines et 21,8 % de γ Globulines.

Le liquide Céphalo-Rachidien ne contient pas de cellules, et le dosage des protéines est normal, ainsi que le pourcentage de leurs constituants.

La Glycémie à jeun varie de 100 à 150 mg/100 ml.

Un résumé du traitement et du régime est donné par le tableau X ainsi que la variation du pH sanguin, del'urée et de l'ammoniaque plasmatiques. Il existe une alcalose métabolique modérée les valeurs del'Urée sanguine restent toujours basées., même en tenant compte de l'apport protéique relativement pauvre.

L'enfant ne prend pas de poids, et son bilan azoté n'est jamais positif, situation qui normalement conduit à une élévation du taux de l'Urée sanguine. Les taux d'ammoniémie sont à un niveau plus élevés que la normale (normale variant de 20 à 60 µg/100 ml). Ceci suggère un déficit au niveau du cycle de l'Urée, confirmé plus tard par le dosage des activités enzymatiques spécifiques sur un fragment hépatique obtenu par biopsie.

Rapidement après l'admission, le malade est mise à un régime hypotonique. Il y a d'abord, une amélioration de l'état général mais plus tard celui-ci s'aggrave et l'enfant meurt à l'âge de 7 mois et demi.

A l'autopsie il n'est retrouvé aucune anomalie importante. L'examen microscopique du cerveau montre une dégénérescence spongieuse bilatérale et symétrique essentiellement dans le tronc cérébral et les noyaux de la base. Ces aspects microscopiques sont identiques à ceux observés chez les collatéraux, décédés après une évolution clinique semblable.

Dans la discussion de l'observation, HOMMES rapporte les constatations suivantes :

Le dosage des acides-aminés plasmatiques est normal, sauf l'arginine qui est nettement réduite : 0,04 µ moles/ml (la normale étant : $0,10 \pm 0,02$). Le dosage est identique dans le liquide céphalo-rachidien. (Tableau XI)

L'urée est toujours basse. L'ammoniémie est normale, avec un régime de 1,5grammes de protéines par kilo de poids corporel et par jour.

Une anomalie du cycle de l'urée est alors évoquée. Comme il n'est

TABLEAU X

Jours	pH	Bicar mEq/l	Urée mg/100 ml	Ammoniaque µg/100 ml	Ration g/Kg Protéi.	Traitement
20	7,44		35		2,5	
						3x20mg "Phenobarbitone"
24	7,42	23	21		2,5	
28						arrêt phenobarbitone ; 3x5 mg diphantoin
30	7,40	28	7		0	
49						arrêt "diphantoïn" ; 2x0,1 unités Insuline IV
64			6		0,5	
74			13		0,5	
79			5		1,0	
84	7,42	23	4		1,0	
92						Insuline arrêtée
126	7,44	26	1		2,0	
130						Transfusion sanguine : 40 ml
149			2	100	1,0	
151						2 mg ethyloestrenol
160			11	55	1,5	
176						arrêt ethyloestrenol
183	7,38		9	25	1,5	
190			8	30	1,5	
206			12	43	1,5	
213			11	75	1,5	
231			14	35	1,5	
233						glucosé 5 pcent : 500 ml/24h

Comparaison des données fournies par le pH, l'urée sanguine, l'ammoniémie, la ration protéique quotidienne et le traitement.

retrouvé aucune excrétion de citrulline ou d'Arginine, un défaut de synthèse ou d'utilisation du Carbamyl-phosphate est alors évoqué.

Une biopsie de foie effectuée post-mortem, ainsi qu'une biopsie de cerveau, montrent qu'il existe une activité basse de la Carbamyl(Phosphate-Synthétase (0,28 - 0,24 - 0,25 pour une valeur normale de 0;60). Les taux d'activité en ornithine transcarbamylase et ceux des autres enzymes du cycle de l'urée sont normaux (tableau XII)

TABLEAU XI

	PLASMA	L.C.R.
AGE	20 jours	224 jours
Lysine	0.22	0.08
Histidine	0.06	0.03
Arginine	0.04	0.007
Tryptophane	0.01	---
Acide aspartique	0.01	0.002
Thréonine	0.11	0.05
Sérine	0.51	---
Acide glutamique	0.11	0.008
Proline	0.23	0.02
GLYCINE	0.14	0.01
Alanine	0.31	0.04
1/2 cystine	0.04	0.009
Valine	0.25	0.03
Methionine	0.02	---
Isoleucine	0.10	0.008
Leucine	0.15	0.02
Tyrosine	0.07	0.01
Phenylalanine	0.04	0.009
glutamine	---	0.59

Chromatographie des Acides aminés du plasma et du liquide Cephalo-rachidien (les chiffres sont exprimés en micro-moles par millilitre) (µ Moles/ml)

TABLEAU XII

	Biopsie hépatique	Foie Post-mortem	Cerveau Post-mortem
Carbamyl-Phosphate-Synthétase	0,28 (0,67)	0,24 (0,60)	0,025 (0,40)
Ornithine transcarbamylase	12,0 (9,23)	6,71 (5,45)	0,68 (3,45)
Argino-succinique-synthétase	---- (3,68)	1,14 ----	0,30 ----
Arginase	(244,0)	411,0	12,6
Rapport :			
Ornithine transcarbamylase / Carbamyl-Phosphate-Synthétase	43,0 (13,7)	28,0 (9,1)	26,5 (8,6)

IV - La comparaison de ces trois observations permet de relever un certain nombre de points communs.

Sur le plan clinique (Tableau XIII) le début apparent des troubles est précoce : dixième jour de vie pour FREEMAN ; le malade de HOMMES est vu au vingtième jour, un mois et demi pour notre cas, à l'époque du sevrage où la ration protéique est sensiblement augmentée. Des vomissements post prandiaux ou d'horaires variables et une somnolence sont retrouvés dans chaque observation et semblent inaugurer les signes cliniques attirant l'attention des parents.

L'examen note pour chaque enfant des manifestations neurologiques plus ou moins sévères, évoluant par crises : troubles du tonus mentionnés par FREEMAN et dans notre observation, état léthargique dans les 3 observations allant jusqu'au coma pour FREEMAN et HOMMES, convulsions en dehors de toutes causes organiques pour HOMMES et notre malade,ainsi qu'anomalies des réflexes et mouvements anormaux. Chez notre malade il existe de plus une cécité qui semble d'origine centrale.

L'élément particulier, chez ce dernier, est la présence d'une hépatomégalie nette d'emblée et qui se modifie peu au cours de l'évolution.

Celle-ci est marquée par une amélioration nette des troubles de la conscience et du développement psychomoteur et staturo-pondéral, dès l'introduction d'un régime hypoprotidique de 1,5 à 1,2 grammes par kilo de poids et par jour. FREEMAN souligne que les troubles réapparaissent à chaque tentative d'une alimentation normoprotéique, ou à l'occasion d'une agression telle que la biopsie hépatique, qui entraîne la mort de l'enfant, à 5 mois. La malade de nouveau mise rapidement sous un tel régime, s'améliore d'abord et s'aggrave de nouveau pour mourrir à 7 mois et demi. Dans notre observation l'évolution, pour le moment est favorable, avec restriction protidique d'apport et un recul de 9 mois.

TABLEAU XIII

CLINIQUE	CAS PERSONNEL	FREEMAN (17)	HOMMES (21)
SEXE			
Age de début des troubles	1 mois	10 jours	20 jours
Antécédents familiaux (fratrie)	enfant unique	2 cas identiques (2 filles)	2 cas identiques 1 G. 1 F.
Anorexie			+
Vomissements précoces et par poussées	+++	+++	++
Somnolence	+++	+++	+++
Coma	+	++	++
Troubles du Tonus :			
- Hypertonie ↗			
- Hypotonie ↘	↘	↘	
Mouvements anormaux	+		+
Convulsions	++		+
Reflexes Osteotendineux	↗		↘
Reflexes archaïques			
- moro	n		↘
- Ref. de succion	n	↘	
Cécité	++		
Hépatomégalie	+++		
Age du diagnostic	4 mois	6 semaines	4mois1/2

Comparaison clinique des 3 cas

(n : normal)

Sur le plan biochimique (Tableau XIV) les variations de l'ammoniémie sont le signe principal. L'ammoniémie, dans le cas de FREEMAN varie en fonction de l'apport protéique, au cours des accès (400 µg/100 ml), en même temps que l'état clinique s'aggrave. Sous régime restreint en protéines, elle s'abaisse au voisinage de la normale, tandis que l'état clinique s'améliore. Chez le malade de HOMMES, elle est à la limite supérieure de la normale, lorsque l'apport protéique est réduit à 1,5 grammes par kilo de poids et par jour. Chez notre malade, les chiffres initiaux varient de 310 µg/100 millilitres à 620 µg/100 millilitres. Sous régime protidique restreint à 1,5 grammes par kilo et par jour, l'ammoniémie est encore à 156 et 246 µg/100 millilitres obligeant à une restriction encore plus sévère à 1,3 puis 1,2 grammes de protides.

L'urée est basse ou inférieure à la normale pour FREEMAN et HOMMES, normale chez notre malade.

Le taux des acides-aminés est normal, exceptées, la glycine, élevée à trois fois la normale pour FREEMAN et l'arginine, abaissée dans le cas de HOMMES. Dans notre observation la Lysine est nettement augmentée, de même que l'alanine.

TABLEAU XIV

BIOLOGIE SANG	PERSONNEL	FREEMAN	HOMMES
Numération formule sanguine	Anémie réticulocytose = 0	Neutropénie Thrombocytopenie	n
Myélogramme	n	n	
Glycémie	n	n	n ou ↗
Urée	n ou ↘	↘	n ou ↘
Ammoniémie (en régime normoprotéique)	↗↗↗	↗↗↗	↗
Ionogramme	n	n	n
pH	n	n ou ↘	n ou ↗
Transaminases SGOT et SGPT	n..		n
Cétose		↗	
Bilan hépatique	n		
Epuration de la Bromo-Sulfone-Phtaleïne	↘	n	
Chromatographie et dosage des acides aminés	n sauf Lysine ↗ Alanine ↗	n sauf glycine ↗	n sauf ↘ arginine
Protides totaux	n		n
Lipides totaux		↗	

Comparaison biologique des 3 cas

(sang et examens chimiques)

Dans le liquide céphalo-rachidien le taux d'ammoniaque aussi est élevé dans notre cas et celui de FREEMAN. Chez ce dernier existe une élévation du taux de la glutamine. HOMMES note une augmentation des taux d'urée et d'arginine.

Dans les urines, (tableau XV) FREEMAN, rapporte que la glycine représente les trois quarts de la totalité des acides aminés.

Seul FREEMAN a réalisé des épreuves de charges et une étude isotopique chez sa malade.

Sur le plan enzymatique, le déficit en carbamyl phosphate synthétase est démontré, pour les trois cas, dans un fragment hépatique obtenu par biopsie : l'activité est réduite à 22 % (FREEMAN) et environ 30 % (HOMMES) de la normale. Dans notre cas la mesure in vitro, n'a montré aucune activité par rapport au témoin, ce qui bien entendu, ne permet pas de préjuger du degré exact d'activité in vivo.

L'anatomie pathologique, (tableau XVI) n'est pas homogène. L'examen du foie, montre une dégénérescence graisseuse dans le cas de FREEMAN, et un aspect particulier des hépatocytes, devenus arrondis, sans signes de steatose, les autres éléments étant normaux, dans notre cas. Au niveau de l'axe cétébro-spinal, il existe une dégénérescence graisseuse dans le cas de FREEMAN et une dégénérescence spongieuse dans le cas de HOMMES.

TABLEAU XV

URINES	CAS PERSONNEL	FREEMAN	HOMMES
Sucres	méliturie intermittente (glucose)		
Protéines	intermittente et minime		
Acétone	0	0	0
Chromatographie des acides aminés	n	glycine ↗	
LIQUIDE CEPHALO RACHIDIEN			
Nombres d'éléments	n		n
Protéines	n		n
Ammoniaque	↗↗	↗↗	
Chromatographie des A. aminés		glutamine ↗	arginine ↘

Comparaison biologique des 3 cas (Urines et Liquide céphalo-rachidien)

TABLEAU XVI

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	CAS PERSONNEL	FREEMAN	HOMMES
Fond d'oeil et examen ophtalmologique	n		oedème papillaire bilatéral)
Electroencéphalogramme	n	n	n au début perturbé ensuite
Encéphalographie gazeuse	dilatation globale du 3ème ventricule		
Histologie hépatique	dysmorphie des hépatocytes	métamorphase graisseuse	

Comparaison des examens complémentaires des 3 cas

Au terme de cette étude comparative, il apparaît de nombreux points communs dans ces trois observations.

- Début clinique précoce, fonction probablement de l'apport protidique alimentaire.
- Prédominance des vomissements et survenus rapide de troubles nerveux dominés par une léthargie confinant au coma.
- Hépatomégalie indiscutable, mais demandant à être recherchée.
- Sur le plan biochimique, hyperammoniémie dont les fluctuations correspondent à l'apport alimentaire en protides et à la survenue de situations d'hypercatabolisme endogène.
- Efficacité relative du régime hypoprotidique, sur le plan clinique et biochimique.
- Pronostic sombre du fait que ces malades semblant à la merci de la moindre agression infectieuse, chirurgicale ou autre.
- Démonstration du même déficit enzymatique hépatique.

Bien entendu, cet essai de comparaison doit être tempéré du fait de la rareté des observations publiées. Nul doute que leur multiplication, ou un plus long recul permettra de mieux préciser la symptomatologie et le devenir de ces malades.

CHAPITRE IV

LE SYNDROME D'HYPERAMMONIEMIE CONSTITUTIONNELLE

CHAPITRE IV

LE SYNDROME D'HYPERAMMONIEMIE CONSTITUTIONNELLE

I - CLINIQUE

A. Association de deux composantes :

1 - Vomissements constants à un moment donné de l'évolution
- sans cétose,
- sans signes de déshydratation

2 - Manifestation neurologique sous une forme quelconque
a) somnolence, coma,
b) convulsions,
c) troubles du tonus,
d) syndrome atxique
e) regression psychomotrice.

B - Evolution cyclique par poussées.

C - Hépatomégalie.

II - BIOLOGIE

A - Hyperammoniémie à jeun (en régime normoprotéique)

B - Signes biologiques accessoires.

Conclusions pratiques.

Si les trois observations connues de déficit en carbamyl-phosphate-synthétase présent tant de points communs, et puisque leur diagnostic exact ne peut-être qu'enzymatique, il nous paraît souhaitable et beaucoup plus utile de chercher à voir si un ensemble de symptomes ne peut être défini, une entité en quelque sorte,isolée, dont la survenue chez l'enfant devrait conduire à soupçonner une hyperammoniémie constitutionnelle et donc faire demander un dosage de l'ammoniaque.

Nous avons pour cela, étudié toutes les observations d'hyperammoniémies constitutionnelles, quelque soit le déficit enzymatique mis en évidence, telles qu'elles ont été rapportées par quelques auteurs.

La tentative qui suit résulte de la comparaison de ces observations et de notes prises lors d'un exposé de Monsieur le Professeur C. POLONOWSKI (39).

I - CLINIQUE

Apparemment la symptomatologie des hyperammoniémies constitutionnelles n'est pas identique chez le nouveau-né et chez l'enfant plus grand. Les manifestations cliniques de ce dernier sont plus riches d'une séméiologie due aux troubles du développement psycho-moteur. Cependant, un certain nombre de points communs existent sur le plan clinique et biologique.

Dans toutes les observations, la clinique est dominée par deux caractéristiques : l'association de troubles digestifs et neurologiques, d'une part, et une évolution cyclique, par poussées, d'autre part. Un troisième signe inconstant, mais de grande valeur lorsqu'il existe, est la découverte d'une hépatomégalie.

A - Association troubles digestifs, manifestations neurologiques

1 - Les troubles digestifs

Les troubles digestifs sont dominés par les vomissements qui sont toujours présents à un moment donné de l'évolution.

Plus ou moins importants selon les observations ils n'entraînent pas de signe de déshydratation, ni la moindre cétose. Quelques rares observations signalent, cependant des vomissements avec acidose et déshydratation, qui doivent alors faire rechercher un autre mécanisme. L'observation de FREEMAN (16-17), en particulier peut être rapprochée des hyperglycinémies idiopathiques comme en témoigne l'élévation du taux de la glycine dans le sérum.

Acidose et déshydratation ne font habituellement pas partie du tableau des hyperammoniémies constitutionnelles.

Quoiqu'il en soit les vomissements ont le mérite d'attirer l'attention sur l'enfant.

L'hypotrophie en est la conséquence et reste modérée sans laisser le temps d'inquiéter par son installation progressive.

2 - Troubles neurologiques

Les troubles neurologiques sont variés et orientent d'emblée vers une encéphalopathie sévère :

a - Très évocateurs sont les épisodes de somnolence, allant à des degrés divers, du simple refus de succion, ou de l'indifférence à l'entourage, jusqu'à un état de léthargie ou de coma. Ces épisodes sont encore plus typiques lorsqu'ils alternent avec des périodes d'agitation ou d'irritabilité.

b - Moins évocatrices, mais fréquentes, sont les convulsions retrouvées, soit dans l'anamnèse, soit au cours de l'évolution, sans causes organiques décelables, avec inconstament des signes électriques de souffrance diffuse plus ou moins grave . Des observations où sont rapportées, myoclonies (SHIH et EFRON (46)) et spasmes en flexion avec hypsarythmie (PERALTA-SERRANO) (37), doivent être notées dans ce contexte.

c - Les troubles du tonus sont également constants, mais ils existent dans presque toutes les amino-acidopathies à retentissement cérébral. Ils se manifestent surtout dans la période néo-natale, par une hypertonie généralisée, mais aussi par une hypotonie axiale associée à une hypertonie, ou une hypotomie globale.

d - Il faut, souvent, attendre l'âge de la marche pour que soit mise en évidence une particularité très évocatrice : un syndrome ataxique fait de mouvements incoordonnés, de pseudo-trémulations lors des mouvements spontanés, ou de tremblements intentionnels, une incoordination motrice, parfois un mystagmus et des troubles psychiques. Les signes surviennent par crises de courte durée pouvant passer inaperçues car souvent espacées.

e - La regression psychomotrice semble constante, dans toutes les observations, soit que la notion d'encéphalopathie sévère est évidente d'emblée, soit qu'elle se manifeste progressivement après un temps de latence plus ou moins long, ou à l'occasion d'une agression intercurrente.

B - Evolution cyclique par poussées

Le caractère évolutif par poussées de ces signes à l'exclusion de tout autre, est un des points fondamental des hyperammoniémies constitutionnelles.

Plusieurs formes néo-natales sont connues et presque toujours gravissimes d'emblée. Ces formes sont habituellement retrouvées par l'anamnèse, chez les ascendants ou les collatéraux des cas étudiés, et elles échappent aux investigations.

Certains facteurs ont un rôle certain dans le déclenchement de ces poussées.

- L'augmentation de l'apport protéique alimentaire quotidien est prépondérant. Plusieurs observations, celles de LEVIN et notre cas personnel, montrent que le début des troubles semble coïncider avec la période du sevrage de l'alimentation maternelle, alors que l'apport protéique est notablement augmenté. Lors des épreuves de charges protéiques, il existe soit une aggravation du tableau clinique, soit une rechute.

- L'hypercatabolisme endogène, lors d'infections intercurrentes ou d'agressions chirurgicales, notamment lors des biopsies, correspond dans de nombreuses observations à une aggravation sévère de l'état clinique.

C'est donc au moment des poussées que le diagnostic peut être évoqué, car elles coïncident, avec une élévation du taux de l'ammoniémie, qui, en dehors des accès peut être tout à fait normal.

C - Hépatomégalie

Bien qu'inconstante, mais fréquente à un moment donné de l'évolution la présence d'une hépatomégalie est un bon signe d'orientation associé aux précédents. Elle se retrouve dans 80 % des observations étudiées. Sa présence avec des signes d'atteintes neuro-psychiques ou à une symptomatologie digestive n'a certes rien de spécifique et se retrouve dans de nombreuses maladies métaboliques congénitales. D'autant plus que sa présence n'est souvent décelée qu'à plus ou moins long terme, et n'est mentionnée dans beaucoup

d'observations, que lorsqu'elle est très importante.

Dans le cadre des hyperammoniémies constitutionnelles elle présente deux caractéristiques :

- souvent isolée sur le plan clinique ; toutes les formes de souffrance hépatique sont retrouvées, soit gros foie sans atteinte de ses fonctions, soit insuffisance hépatique à tous les stades, pouvant évoluer vers une insuffisance sévère avec altération du complexe prothrombine-proaccélérine.

- si l'hépatomégalie existe, il faut noter sa persistance en dehors des poussées et le fait qu'elle ne regresse pas ou peu, sous l'influence du traitement.

En fait le recul manque encore bien souvent pour juger de ces faits.

II - BIOLOGIE

Sur le plan biologique l'hyperammoniémie est évidemment le commun dénominateur nécessaire au diagnostic.

A - Hyperammoniémie

Cette hyperammoniémie doit être constatée à jeun. Son taux plus ou moins élevé dépend de nombreux facteurs parmi lesquels nous rappelerons l'importance de la méthode de dosage et le type de l'échantillon mesuré (sang artériel, veineux ou capillaire).

Elle augmente encore après un repas, mais il faut souligner à cet égard, la pauvreté des références de base concernant la flèche d'hyperammoniémie post prandiale, chez l'enfant normal, en fonction de la teneur du repas en protides, et en fonction du moment du prélèvement. Par ailleurs, l'atteinte hépatique habituelle n'a pas, à notre connaissance, été testée en tant que facteur de majoration de l'hyperammoniémie.

Lorsqu'il a été mesuré, le taux d'ammoniaque du liquide Céphalo-Rachidien a souvent été retrouvé élevé.

B - Il existe quelques signes biologiques accessoires qui doivent être soulignés.

1 - L'urée sanguine est presque toujours normale ou à la limite inférieure de la normale (sauf dans les observations de citrullinémie de Mc MURRAY, MORROW, VIDALHET (29-32-52))

2 - L'élévation de la glutamine dans le sang et les urines est fréquente, et à un degré moindre l'acide glutamique et l'alanine.

3 - L'absence d'acidose malgré l'élévation modérée et inconstante d'acides lactiques et pyruviques dans le sang.

4 - Les différents tests de souffrance hépatique peuvent être perturbés, dont les transaminases, mais cela n'a rien de spécifique dans le cadre des hyperammoniémies.

Tels nous semblent être les principales caractéristiques d'un syndrome dont la constatation devrait à nos yeux conduire immédiatement

- à faire doser l'ammoniaque dans le sang
- et à en interpréter les résultats en fonction de la teneur du régime alimentaire en protides.

A cette première démarche devrait faire suite la recherche de petits signes biologiques permettant d'orienter l'analyse enzymatique (hyperaminoacidémie, hyperaminoacidurie, etc ...)

Dans un troisième temps et bien avant que les prélèvements nécessaires au diagnostic enzymatique puissent être réalisés, il importe d'entreprendre une correction du régime dont nous allons voir, dans le chapitre suivant, que cela constitue le point essentiel du traitement.

CHAPITRE V

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES.

Toutes les entraves directes ou indirectes en fonctionnement normal du cycle de KREBS et HENSELEIT entraînent une hyperammoniémie, en régime normo ou hyperprotidique. Cette hyperammoniémie comme dans les insuffisances hépatiques sévères de l'adulte peut expliquer, en partie, les désordres neuro-psychiques. Un traitement précoce se justifie donc de lui-même et permet souvent une amélioration clinique nette.

Dans toutes les observations, l'application d'un régime restrictif en protides, aux environs de 1 gramme,ou moins,de protides par kilo de poids corporel et par jour, apporte une amélioration rapide de l'état clinique des malades. Ceci reste le moyen thérapeutique curatif le plus simple et le plus efficace. Mais, si l'application d'un régime hypoprotidique aussi restrictif est facile chez l'enfant d'un an ou plus, elle reste très difficile au cours des premiers mois de la vie, où le risque est grand de voir apparaître des manifestations de carences protéiques, qu'il faut rechercher systématiquement et régulièrement.

Pour ces raisons, plusieurs impératifs s'imposent lors de l'instauration d'un tel régime restrictif :

1 - Les constituants protéiques qui restent autorisés, doivent avoir une valeur biologique élevée. Cette condition exclue donc, tout apport protéique végétal au profit des protéines d'origines animales. Un apport supplémentaire d'arginine peut être justifié, particulièrement, quand son taux plasmatique est bas.

2 - La nécessité d'une répartition de l'apport protéique en petits repas fréquents, dans le but de diminuer l'hyperammoniémie post-prandiale.

3 - L'apport en sels minéraux doit être suffisant et corrigé en fonction des besoins du sujet et de l'apport du régime.

4 - Lorsque le régime est établi, en respectant l'apport calorique en fonction de l'âge, une prophylaxie doit être instituée, basée sur la prévention catabolique. Chez ces malades, en équilibre relatif, avec régime très surveillé, la moindre perturbation est capable de déclencher une poussée aigue d'hyperammoniémie et d'amorcer un "cercle vicieux" de deshydratation avec hypercatabolisme. Une prévention sévère des infections aigues,

des excès alimentaires et protéiques est nécessaire. Pour la même raison les traitement médicaux par ACTH et cortisone ou dérivés, et toute intervention chirurgicale doivent être évités. L'hospitalisation, elle-même, avec ses risques de surinfection doit aussi être évités, ou, du moins écourtée. Toujours à titre préventif, le traitement d'un accident aigu, doit donc être commencé tôt.

Un certain nombre de tentatives, autres que diététiques, destinées à abaisser l'ammoniémie ont été proposées avec des résultats variables, mais toujours transitoires. (in 3)

- LEVIN et RUSSEL ont essayé de favoriser la voie de la glutamine, par l'administration du glutomate de sodium, la voie des pyrimidines par l'administration d'acide aspartique, d'activer le cycle de KREBS par l'administration de précurseurs de l'acide alpha-céto-glutarique, avec des résultats très transitoires.

- HOPKINS a essayé, dans un cas, de pratiquer une dialyse péritonéale, sans succès.

- Plusieurs exemples d'exsanguino-transfusion n'ont pas donné de résultats probants.

- Les gestes à visées intestinales, cherchant à diminuer l'ammoniogenèse exogène, par antibiotiques, lévulose, etc, n'ont qu'une action minime, et n'empêchent pas l'ammoniogénèse par catabolisme endogène des acides aminés. Or ces malades s'aggravent toujours par catabolisme, raison pour laquelle le traitement préventif est primordial.

En définitive, seule une ration protéique restreinte est utilisable de manière prolongée, avec efficacité, sur les manifestations périodiques de l'hyperammoniémie dont le diagnostic précoce reste la principale préoccupation.

Une difficulté réside dans le fait que, actuellement, nous ignorons sur quels critères se base la restriction quantitative de l'apport protéique. Il faut certainement tenir compte de la croissance(en taille)et de l'absence de carences protéiques. Mais il n'est pas certain que doive être recherchée la normalisation de l'ammoniémie ; son taux minimum compatible avec un développement normal n'est pas encore connu. La disparition des signes cliniques

peut aussi être souhaitée. Cela parait facile pour les troubles digestifs. Les signes nerveux semblent favorablement influencés par un tel traitement, mais les problèmes que posent, le rôle joué par la précocité du traitement, l'avenir lointain de ces encéphalopathies, la réversibilité des lésions cérébrales constituées, restent entiers. De même la nécessité de la disparition de l'hypétomégalie, lorsqu'elle existe n'est pas démontrée.

Le traitement s'il a, à son actif, un certain nombre de résultats, apparemment heureux, reste encore imprécis dans ses modalités, sa surveillance, et l'objectif qu'on lui assigne.

RESÜME ET CONCLUSIONS

RESUME ET CONCLUSIONS

Cette observation concernant un garçon âgé de 1 mois 1/2 sans antécédents particuliers, hospitalisé pour troubles digestifs à type de vomissements intermittents apparus en période de sevrage, a permis de mettre en évidence une hépatomégalie isolée sans déficit fonctionnel hépatique (mise à part une épreuve à la Bromo-sulfone-phtaleine perturbée). Egalement se sont constitués progressivement des troubles neurologiques avec crises convulsives, hypotonie, installation d'un syndrome de type pyramidal, d'une cécité et d'une atrophie corticale tandis qu'un retard psychomoteur sévère devient de plus en plus évident.

Les bilans des fonctions biologiques sont normaux, exceptés les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires qui montrent des anomalies inconstantes et non spécifiques. Mais la découverte d'un taux d'ammoniaque plasmatique à jeun, atteignant 5,7 milligramme pour mille (valeur normale pour la méthode utilisée, comprise entre 0,10 et 0,50 milligrammes pour mille) oriente les recherches vers une anomalie de la détoxication ammoniacale. Pour cette raison l'enfant est mis immédiatement à un régime restrictif en protéines, qui entraîne rapidement une diminution du taux de l'ammoniémie.

Une analyse de la physiopathologie de l'ammoniaque dans l'organisme avec étude de son métabolisme, sources, toxicité, processus de détoxication, permet de mieux situer le problème, connaissant les différentes causes d'hyperammoniémies constitutionnelles publiées à ce jour, bien que la liste ne soit pas limitative.

Il apparaît, en comparant cette observation avec celle publiée par FREEMAN (1964-1970) et celle publiée par HOMMES (1969) qu'il s'agit d'une anomalie de la détoxication ammoniacale, liée au cycle uréogénétique de KREBS et HENSELEIT. Plus vraisemblablement, il s'agit d'un déficit d'activité

-enzymatique de la première partie du cycle concernant la formation ou l'incorporation au cycle du Carbamyl-Phosphate, en raison de l'absence d'accroissement des taux d'acides aminés spécifiques, dans les liquides organiques. Ceci est confirmé par l'analyse enzymatique d'un fragment hépatique

prélevé par biopsie chirurgicale qui montre l'absence, quantitativement, d'activité in vitro du Carbamyl-Phosphate-Synthétase, les autres enzymes du cycle ayant des taux d'activité normaux.

Un court recul évolutif, favorable dans notre observation, ne permet pas de porter de pronostic sur l'avenir de ce malade. Mais la gravité reste l'élément dominant de toutes les étiologies d'hyperammoniémies constitutionnelles publiées.

C'est pourquoi, il apparaît de plus en plus nécessaire d'essayer de dégager les grands signes d'un syndrome d'hyperammoniémie constitutionnelle, pour contribuer à une meilleure connaissance de ce groupe d'enzymopathies. Elles sont, effectivement rapidement améliorées, sur le plan clinique, par un traitement qui doit être institué précocement, associant régime hypoprotidique sévère (en moyenne 1,5 à 1,2 grammes, ou moins, de protides par kilo de poids corporel et par jour, en évitant les protides d'origine végétale très ammonio-formateurs), et une prévention sévère de toutes les agressions susceptibles d'augmenter le catabolisme protidique.

Chez le nourrisson, l'association, vomissements et troubles neurologiques, évoluant par poussées, avec hépatomégalie, inconstante mais évocatrice, doivent entraîner le dosage de l'ammoniémie à jeun.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur ALAGILLE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur H. JEROME

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 ALLAN J.D., CUSWORTH D.C., DENT C.E., WILSON V.K.

A disease probably hereditary caracterised by deficiency and a constant gross abnormality of aminoacid metabolism.
Lancet. 1958, 1, 182.

2 BAUMGARTENER R., SHEIDEGGER S., STALDER G., HOTTINGER A.

Arginibern- steinsäure-krankheit des Neugeborenen mit letalem Verlauf.
Helv. Paediat. Acta. 1968, 23, 77.

3 BOISSE J.

Enzymopathies. Deficits des enzymes du métabolisme des amino-acides. Fasc. II.
Masson ed. Paris, 1972, 221

4 BOISSE J., PERELMAN R., RUDELER J., POUSSET J.P., CHARPENTIER C.

L'acidémie methylmalonique : une cause nouvelle d'acidocetose grave.
Ann. Pediat. (Sem. Hôp.), 1971, 18, 53.

5 BÜRGI W., RICHTERICH R., COLOMBO J.P.

L-Lysine deshydrogenase deficiency in a patient with lysine intolerance.
Nature (Land.), 1966, 211, 854.

6 CACHIN M.

Les comas hépatiques
Rev. du Prat., 1966, 28, 3721.

7 COLOMBO J.P., RICHTERICH R., DONATH A., SPHAR A., ROSSI E.

Congenital lysine intolerance with periodic ammonia intoxication.
Lancet ; 1964, 1, 1015.

8 COLOMBO J.P., VASSELA F., HUMBEL R., BÜRGI W.

Lysine intolerance with periodic ammonia intoxication.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 138.

9 COLOMBO J.P., BÜRGI W., RICHTERICH R., ROSSI E.

Congenital lysine intolerance.
Metabolism., 1967, 16, 910.

10 COLOMBO J.P. .'.

Congenital disorders of the urea cycle and ammonia detoxication.
Monograph in Paed. (Volume I)
Bâsles. Karger ed. 1971.

11 COBEEL L.M., HARVENGT C.

Coma hyperglycinémiques
Archiv. Franc. Pediat. 1970, 27, 1904.

12 CORBEEL L.M., COLOMBO J.P., VAN SANDE M., WEBER A.

Periodic attacks of lethargy un a baby with ammonia intoxication due to a congenital defect in ureogenesis.
Arch. Dis. Child. 1969, 44, 681.

13 DAUTREVAUX M.

Les anomalies héréditaires du cycle de l'urée.
Actualités Métaboliques en Pédiatrie. (1ère Séris).
Doin ed. Paris. 1967, 362.

14 DENT C.E.

Arginosuccinic aciduria.
Proc. Roy. Soc. Med. 1969, 52, 885.

15 FABIANI P., BOULU S., LAINE F.

L'ammoniémie. (Notes de Biologie Clinique)
Presse Med. 1958, 7, 138.

16 FREEMAN J.M., NICHOLSON J.F., MASLAND W.S., ROWLAND L.P., CARTER S.

Ammonia intoxication due to a congenital defect in urea synthesis (Abstract).
J. Pediat., 1964, 65, 1039.

17 FREEMAN J.M., NICHOLSON J.F., SCHIMLE R.T., ROWLAND L.P., CARTER S.

Congenital hyperammonemia association with hyperglycinemia and decreased levels of carbamyl-phosphate synthetase
Arch. Neurol. 1970, 23, 430.

18 FREZAL J., FEINGOLD J., YTUCHMANN-DUPLESSIS H.

Genetique. Maladie du metabolisme. Embryopathies.
Flammarion-Medecine ed. Paris. 1971, 101.

19 FONTAINE G.

Les maladies métaboliques
Rev. du Pediat. 1971, 4, 235.

20 GHADIMI H.

Hereditary hyperlisinemia and lysine induced crises
J. Paediat. 1965, 67, 945.

21 HOMMES F.A., DE GROOT C.J., WILMINK C.W., JONXIS J.H.P.

Carbamyl-phosphate synthetase deficiency in an infant with severe cerebral damage.
Arch. Dis. Child. 1969, 44, 688.

22 HOPKINS I.J., CONNELLY J.F., DAWSON A.G., HIRD F.J.R., MADDISON T.G.

Hyperammonemia due to ornithine transcarbamylase deficiency
Arch. Dis. Child. 1969, 44, 143.

23 KAMIN H., HANDLER P.

The metabolism of parenterally administred amino acids.
III. Ammonia formation.
J. Biol. Chem., 1951, 193, 873.

24 KEKOMAKI M., TOIVAKKA E., HAKKINEN V., SALASPURO M.

Familial protein intolerance with deficient transport of basic aminoacids.
Acta. Med. Scand. 1968, 183, 357.

25 LEVIN B.

Argino-succinic aciduria.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 162.

26 LEVIN B., DOBBS R.H., BURGESS E.A., PALMER T.

Hyperammonemia : a variant type of deficiency of liver ornithine transcarbamylase.
Arch. Dis. Child. 1969, 44, 162.

27 LEVIN B., OBERHOLZER V.G., SINCLAIR L.

Biochemical investigations of hyperammoniemia.
Lancet, 1969, 26 july 170.

28 LEVIN B., RUSSEL A.

Treatment of Hyperammonemia.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 142.

29 MC MURRAY W.C., MOHYUDDIN P.

Citrullinuia. A new aminoaciduria associated with mental retardation.
Lancet., 1962, 1, 138.

30 MALMQUIST J., JAGENBURG G., LINDSTEDT G.

Familial protein intolerance. Possible nature of enzyme defect.
New. Engl. J. Med. 1971, 284, 997.

31 MORETTI G., STAEFFEN J., BALLAN P.

Le coma hépatique. (Dans Monographie Annuelle de la Société Française de Biologie Clinique : les comas.)
L'Expansion Scientifique Ed. Paris. 1966, 143.

32 MORROW G., BARNHESS L., MELLMAN W., BAKER L., EPRON M., KAYE R.

Citrullinemia with apparent urea production.
J. Pediat. 1966, 69, 1012.

33 MOZZICONACCI P., BOISSE J., LEMMONIER A., CHARPENTIER C..

Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriération mentale.
L'Expansion Scientifique Ed. 1968, 115, 237.

34 NAVARRO J.

Actualités pédiatriques. Metabolisme.
Presse Med. 1971, 51, 2317.

35 PASSARGE E. MC ADAMS A.J.

Cerebro-Hepato-Renal Syndrome. A newly recongnized disorder of multiple congenital defects including sudanophilic leukodystrophy, cirrhosis of the liver and polycystic kidneys.
J. Pediat. 1967, 715, 691.

36 PERHEENTUPA J., VISAKORPI J.K.

Potein intolerance with deficient transport of basic aminoacids.
Lancet 1965, 2, 813.

37 PERALTA-SERRANO A.

Oligofrenia, convulsiones y argininuria.
Acta Paediat. Esp. 1964, 68, 856.

38 PITTS R.F.

Physiologie du rein et du milieu intérieur.
Masson Ed. Paris, 1970, 183.

39 POLONOWSKI C., CATHELINEAU

Communication personnelle.

40 POLONOWSKI M., BOULANGER P., MACHEBOEUF F., ROCHE J.

Biochimie Médicale
Masson Ed. Paris 1960.

41 RAIHA N.C.R., SUIHKONEN J.

Developpement of enzymes for urea biosynthesis in rat and human liver. (Abstract)
J. Pediat. 1966, 69, 934.

42 RETT A.

Über ein eigenartiges hirnattrophisches Syndrome bei Hyperammoniamie in Kindersalter.
Wien. Med. Wschr., 1966, 116, 723.

43 RUSSEL A., LEVIN B., OBERHOLZER G., SINCLAIR L.

Hyperammoniemia . A new inborn enzymatic defect of the biosynthesis or urea.
Lancet, 1962 , 2, 699.

44 SCHENEKER S., MC CANDLESS D.W., BROPHY E., 838.

Studies on the intracerebral toxicity in ammonia.
J. Clin. Invest. 1971, 46, 838.

45 SCHREIER K., LEICHTE G.

Arginibernsteinsäure-Krankeit.
Deutsch. Med. Wschr. 1965, 90, 864.

46 SHIH V.E., EFRON M.L., MOSER H.W.

Hyperornithinemia, hyperammonemia and homocitrullinemia.
Am. J. Dis. Child. 1969, 117, 83.

47 SHIH V.E., SCHULMAN J.D.

Ornithine-ketoacid transaminase activity in human skin and amniotic fluid cell culture.
Clin. Chim. Acta. 1970, 27, 73.

48 SNYDERMAN S.E., BOYER A., HOLT LEE.

The arginine requirement of the infant.
Amer J. Dis. Child. 1959, 97, 78?

49 SORIANO J.R., TAITZ L.S., EDELMAN C.M., KAUFMAN L.

Hyperammonemia : ketosis in so-called idiopathic hyperglycinemia.
J. Pediat. 1966, 69, 1013.

50 TEDESCO T.A., MELLMAN W.J.

Arginosuccinate synthetase activity and citrulline metabolism in cells cultured from a citrulline mic subject.
Proc. Nat. Acad. Scient. (Washington). 1967, 57, 834.

51 TERHEGGEN H.G., SCHWENK A., LOWENTHAL A., VAN SANDE M., COLOMBO J.P.

Hyperargininämie mit Arginasedefelticine neue familiäre Stoffwechselstörung.
Z. Kinderheilk. 1970, 107, 98.

52 VIDAILHET M., LEVIN B., DAUTREVAUX M., PAYSANT P., GELOT S., BADONNEL Y. PIERSON M., NEIMAN N.

Citrullinémie
Arch. Franc. Pediat. 1971, 28, 521.

53 WESTALL R.G.

Argino-succinic aciduria : identification and reactions of the abnormal metabolite in anewly described form of mental disease

with some preliminary metabolic studies.
Biochem. J. 1960, 77, 135.

54 WHITE R.G., PHEAR E.A., SUMMERSKILL W.H.J., SCHERLOCK S.

Ammonium tolerance in liver disease. Observation based on catheterization of the hepatic veins.
J. Clin. Investig. 1955, 34, 158.

55 WOODY N.C., HUTZELER J., DANCIS J.

Further studies on hyperlysinemia.
Amer. J. Dis. Child. 1966, 112, 577.